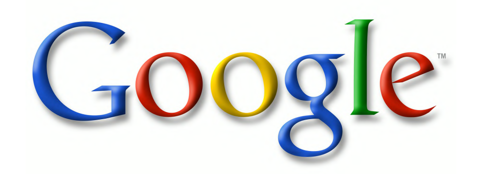
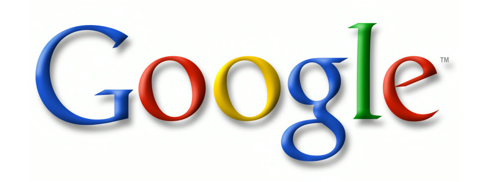
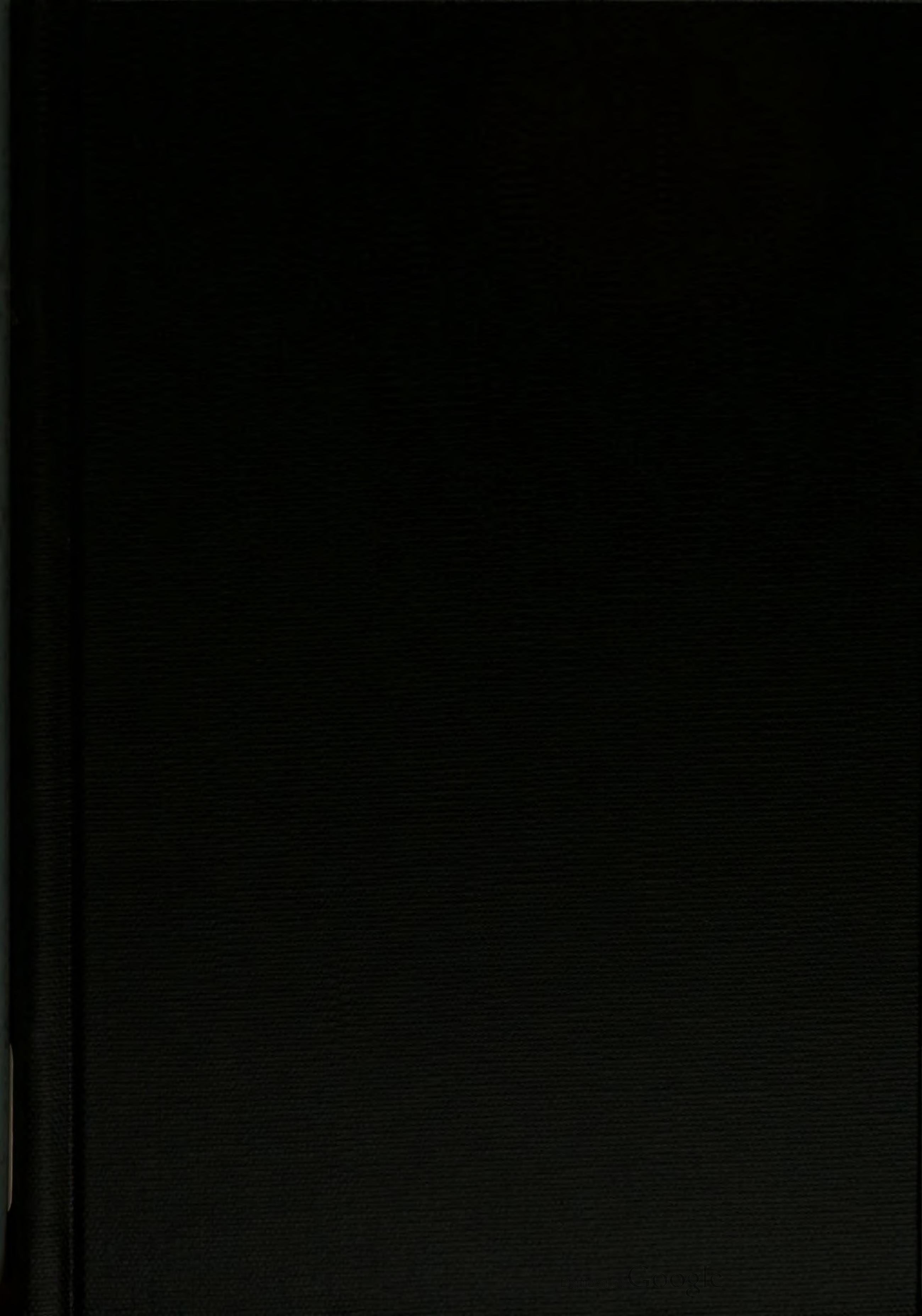
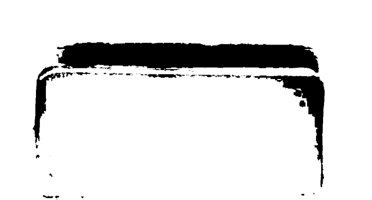








ARCHIVES INTERNATIONALES

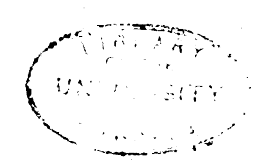
DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME XIII, FASCICULE I & II



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.

Table des matières des volumes antérieurs.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

VOLUME XIII

avec 30 figures intercalées dans le texte, 15 graphiques et 2 planches

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

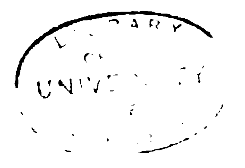


PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XIII.





Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés

PAR

Dr MED. WILHELM STERNBERG,
Berlin.

Lorsque l'on rassemble toutes les combinaisons chimiques, capables d'exciter le sens du goût, on est surpris de remarquer qu'il n'y a que trois séries de combinaisons douces. Mais on est encore plus étonné de voir qu'il n'y a justement que le même nombre de séries de substances amères. Toutefois, ce qui est vraiment le plus curieux, c'est que parmi toutes les qualités du sens du goût, c'est celle du doux qui a le moins de représentants, confirmant la doctrine qu'a émise le philosophe pessimiste SCHOPENHAUER, lorsqu'il a dit, qu'il y a beaucoup plus d'amertumes que de douceurs dans le monde. Mais c'est pour cela, qu'entre toutes les qualités gustatives c'est précisément celle-là, qui sera pour celui qui essaye de rechercher les raisons produisant surtout le goût, la plus féconde et celle qui donnera le plus de satisfaction.

Les trois séries des corps sucrés ont une propriété caractéristique en général. Cette particularité est la nature double(1), qui est commune à toutes les combinaisons douces. C'est pourquoi j'ai pensé avoir trouvé le principe contenu dans cette nature double, d'où provient le goût doux. Car si cette nature double est transformée, le goût doux s'atténue et disparait. C'est qu'ensuite le goût doux est transformé en un goût tout-à-fait opposé :

(1) Archiv f. Physiol. v. ENGELMANN, 1898.

le goût amer, ou le goût est absolument anéanti, et la molécule devient insipide. Les recherches, quand l'un ou l'autre de ces cas se produit, m'ont amené à conclure, — au moins quant à la première série des corps doux, quant aux substances inorganiques, — que la nature double est bien une condition, mais pas l'unique(1), pour produire le goût doux. Pour cela il faut exiger encore une seconde condition.

Il s'agit de rechercher, si une seconde condition aussi est nécessaire pour la seconde série des corps doux, pour les combinaisons organiques, comme il en est pour les matières inorganiques; et puis, si cette condition est la même que celle, qui se trouve réalisée dans la première série des corps doux.

En général tous les alcools sans exception possèdent la nature double, résultant du concours des radicaux alcooliques (Alcyl-C_nH_m—) et hydroxyliques (OH Hydroxyl—). Mais le goût doux est malgré cela limité exclusivement à certains groupes d'alcools, qui ont reçu le nom de « glycols » et de « sucres », à cause de cette propriété. Car les alcools monoatomiques montrent, justement comme ceux-là, aussi la nature double, qui leur permet de fonctionner non seulement comme base, mais encore comme acide en même temps. Cependant, si solubles qu'ils soient, ils ne sont pas de goût doux, mais ils sont même insipides. D'autre part, par un petit changement dans la molécule des sucres, changement qui cependant leur laisse encore la nature d'alcools, le goût doux des sucres est transformé en amer, comme dans les « saccharates », « glycosides », « substances amères ».

La dénomination de « substances amères »(2) pourrait faire croire que la différence principale dans la composition chimique de ces corps est considérable; de même que le nom de « saccharates » et de « glycosides » ne laisse pas présumer leur goût amer.

Puis ce fait, que même tous les « glycols » n'ont pas le goût doux, mais contiennent aussi des substances d'un goût amer, enfin la constatation, qu'il y a même parmi les sucres, substances adoucissantes par excellence, quelques uns de goût amer, ce sont ces divers points, qui nous invitent à examiner :

Quelle est la nouvelle condition qu'il faut encore ajouter à celle déjà requise, pour produire le goût doux?

Pour notre étude il est bon de considérer à part les alcools monoato-

---

(1) Archiv f. Physiologie, v. ENGELMANN, 1903.

(2) Une classe de matières à constitution inconnue.

Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés

PAR

Dr MED. WILHELM STERNBERG,
Berlin.

Lorsque l'on rassemble toutes les combinaisons chimiques, capables d'exciter le sens du goût, on est surpris de remarquer qu'il n'y a que trois séries de combinaisons douces. Mais on est encore plus étonné de voir qu'il n'y a justement que le même nombre de séries de substances amères. Toutefois, ce qui est vraiment le plus curieux, c'est que parmi toutes les qualités du sens du goût, c'est celle du doux qui a le moins de représentants, confirmant la doctrine qu'a émise le philosophe pessimiste SCHOPENHAUER, lorsqu'il a dit, qu'il y a beaucoup plus d'amertumes que de douceurs dans le monde. Mais c'est pour cela, qu'entre toutes les qualités gustatives c'est précisément celle-là, qui sera pour celui qui essaye de rechercher les raisons produisant surtout le goût, la plus féconde et celle qui donnera le plus de satisfaction.

Les trois séries des corps sucrés ont une propriété caractéristique en général. Cette particularité est la nature double(1), qui est commune à toutes les combinaisons douces. C'est pourquoi j'ai pensé avoir trouvé le principe contenu dans cette nature double, d'où provient le goût doux. Car si cette nature double est transformée, le goût doux s'atténue et disparait. C'est qu'ensuite le goût doux est transformé en un goût tout-à-fait opposé :

(1) Archiv f. Physiol. v. ENGELMANN, 1898.

V. Les alcools amyliques.

a) Les alcools primaires, $C_4H_9-CH_2.(OH)$ pentanols.

La théorie permet de prévoir quatre alcools amyliques primaires qui sont tous connus.

1) L'alcool amylique primaire normal (pentanol$_1$)

$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2(OH)$

2) Méthyl$_2$ butanol$_4$

$$\begin{array}{l} CH_3-CH-CH_2-CH_2.(OH) \\ \quad\;\;\; | \\ \quad\; CH_3 \end{array}$$

3) L'alcool triméthyléthylique (diméthyl$_1$, propanol$_1$)

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3-C-CH_2.(OH) \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

4) L'alcool amylique actif (méthyl$_2$, butanol$_1$)

$$\begin{array}{l} CH_3-CH_2-CH-CH_2.(OH) \\ \qquad\qquad\;\; | \\ \qquad\quad\;\; CH_3 \end{array}$$

b) Les alcools amyliques secondaires. On n'en connait que trois.

1) Le méthyl propylcarbinol

$$CH_3-CH_2-\begin{array}{l}CH_2\\CH_3\end{array}\!>CH.(OH)$$

2) Le méthyl$_1$ propylcarbinol

$$\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\end{array}\!>CH-\begin{array}{c}CH.(OH)\\ | \\ CH_3\end{array}$$

3) Le diéthyl carbinol

$$\begin{array}{l}CH_3-CH_2\\CH_3-CH_2\end{array}\!>CH.(OH)$$

c) L'alcool amylique tertiaire (diméthyl carbinol)

$$\begin{array}{l}(CH_3)_2\\C_2H_5\end{array}\!>C.(OH)$$

Parmi tous ces alcools et parmi tous leurs homologues, il n'y en a pas un qui soit doué d'une qualité de goût. Nous rencontrons en apparence une unique exception.

VIII. L'alcool caprylique normal ou octylique (octanol)

$$CH_3-(CH_2)_6-CH_2.(OH)$$

est un liquide « d'une odeur douceâtre », comme l'a dit KRAFFT(1).

(1) Prof. F. KRAFFT, Heidelberg : « *Octylalcohol ist eine Flüssigkeit vom süsslich fettigem Geruch. Decylalcohol ein intensiv süsslich riechendes Liquidum von unangenehmen Nachgeschmack.* »

X. De même l'alcool décylique normal, dont KRAFFT a fait la synthèse,

$$CH_3—(CH_2)_8—CH_2.(OH)$$

est un liquide « d'une odeur extrêmement douceâtre », comme l'a dit le même auteur.

C'est pour cela que j'ai examiné le goût de l'alcool caprylique normal et celui de l'alcool caprylique secondaire. Le goût de ces deux alcools(1) n'est en tout cas pas doux. En ce qui concerne le goût de l'alcool décylique, je me suis adressé à Monsieur le professeur KRAFFT à Heidelberg(2), qui a eu la bonté de me renseigner. Je me sers de l'occasion, qui se présente, pour l'en remercier.

Autant frappante est la ressemblance des propriétés chimiques des corps de cette famille, autant différentes sont leurs propriétés physiques et leur propriété physiologique, c'est-à-dire, quant à la possibilité d'irriter les sens. C'est justement indifférent pour le caractère chimique, si la chaîne de carbone est longue ou courte ; car la propriété chimique est déjà déterminée par l'unique groupement OH hydroxylique. Mais d'autre part c'est précisément la longueur de la chaîne des hydrocarbures, au moins la relation entre la longueur et le nombre des groupements hydroxyliques, qui décide et de leurs propriétés physiques et de leurs effets sur nos sens.

Pareillement les alcools dérivés des carbures non saturés C_nH_{2n} et C_nH_{2n-2} ont une odeur, mais pas encore de saveur.

L'alcool allylique (propénol) $CH_2=CH—CH_2.(OH)$ est un liquide incolore, doué d'une odeur d'ail.

De même les alcools monoatomiques des carbures cycliques sont doués de l'odeur, mais pas de la saveur : Le phénol $C_6H_5.(OH)$ est incolore, ou plus ou moins rougeâtre, d'une odeur empyreumatique spéciale et d'une saveur brûlante(3).

C'est précisément pour cela que ces carbures cycliques sont nommés en général la série aromatique, à cause de l'odeur vive et caractéristique de quelques-uns des principaux composés de cette série.

---

(1) KAHLBAUM : Berlin, S. O.

(2) F. KRAFFT, Heidelberg, 22. November 1901 : « Beim normalen Decylalcohol gab ich an : intensiv süsslich riechendes Liquidum von unangenehmem Nachgeschmack, (in der Original-Mitteilung heisst es : besitzt einen unangenehmen Nachgeschmack) doch ist dies Präparat teils verarbeitet, teils verschenkt. Die Frage ist auch, wie sich die Körper in Lösungen verhalten. »

(3) $C_{10}H_7.OH$. Le naphtol α est un corps incolore, d'une odeur rappelant celle du phénol, de saveur piquante. Le naphtol β est une combinaison incolore, d'odeur légèrement nauséeuse de phénol, de saveur brûlante.



Cependant on ne doit pas passer sous silence le

$$CH.(OH)<\begin{matrix}CH_2-CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2-CH_2\end{matrix}\text{ (cycloheptanol)(1)}$$

qui a un goût amer.

De même les aldéhydes primaires et les aldéhydes secondaires ou cétones peuvent bien exciter l'odorat, mais pas encore le goût.

L'aldéhyde formique ou méthylique H—COH (méthanal) présente l'odeur des aldéhydes au degré le plus pur.

L'aldéhyde éthylique (éthanal) CH_3-COH est un liquide incolore, d'une odeur forte et suffocante, et quoiqu'il soit soluble dans l'eau, il est tout-à-fait insipide.

Quant à la série acrylique, l'aldéhyde allylique ou acroléine

$$CH_2=CH-COH$$

est un liquide d'une odeur pénétrante, âcre et appelé justement pour cela acroléine (acer, olere).

Les autres aldéhydes ont aussi une odeur, mais pas de saveur, de même les aldéhydes de la série aromatique.

Comme il arrive si souvent, dans ces cas aussi l'odeur et la saveur s'excluent l'une l'autre. On peut faire la même constatation au sujet des alcools pleistatomiques. Car ceux-ci sont tous inodores, mais aucun n'est insipide, et leur goût est invariablement doux.

C'est KAHLENBERG (2), qui dit : « The alcohols having but one hydroxylgroup, possess taste and also a very strong odor. As it is extremely difficult to exclude the smell of these substances while tasting them, nothing was done with them experimentally. »

C) Les alcools pleistatomiques.

$$C_nH_{2n+}(OH)_n$$

sont ceux qui possèdent le plus grand nombre de groupements hydroxyliques à la condition que chaque atome de carbone ne l'ait qu'une fois. Il s'en suit que le premier alcool de cette famille ne peut se trouver que dans le second groupe, le groupe de l'éthane (CH_3-CH_3).

Le premier alcool de ce groupe est l'alcool double, l'alcool diatomique

$$\begin{matrix}CH_2.OH\\|\\CH_2.OH\end{matrix}$$

(1) Cycloheptanol (Suberylalcohol, Suberol) « brennend bitter ».

(2) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste.* Bulletin of the university of Wisconsin, p. 227, 1898.

Tous ces alcools pleistatomiques, sans exception, ont le goût doux.

1) Le premier alcool, celui du second groupe, glycol ou éthylglycol

$$\text{II.}\quad \begin{array}{l} CH_2.(OH) \\ \quad | \\ CH_2.(OH) \end{array} \quad \text{(éthanediol)}$$

doit son nom justement à la propriété de sa saveur. C'est un liquide incolore, inodore, d'une saveur sucrée.

2) L'alcool triatomique, la glycérine

$$\text{III.}\quad \begin{array}{l} CH_2.(OH) \\ \quad | \\ CH.(OH) \\ \quad | \\ CH_2.(OH) \end{array} \quad \text{(propanetriol)}$$

est un liquide incolore, de saveur sucrée.

Les alcools mono- et polyatomiques.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
$CH_3.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$	$CH_2.OH$
	$CH_2.OH$	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH
		$CH_2.OH$	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH
			$CH_2.OH$	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH
				$CH_2.OH$	CH.OH	CH.OH	CH.OH	CH.OH
					$CH_2.OH$	CH.OH	CH.OH	CH.OH
						$CH_2.OH$	CH.OH	CH.OH
							$CH_2.OH$	CH.OH
								$CH_2.OH$
				Pentites	Hexites	Heptites	Octites	Nonites

3) L'alcool tétratomique est

$$\text{IV.}\quad C_4H_6.(OH)_4$$

l'érythrite (butanetétrol), qui a le goût doux.

Plus la chaîne devient longue, plus cette propriété s'accentue en général. La douceur augmente d'autant plus que la chaîne de carbone pourra fixer plus facilement les groupements hydroxyliques (OH) dans le cas le plus simple possible. Les corps sucrés naturels, les sucres, semblent devoir leur goût doux aussi à cette augmentation de groupements hydroxyliques.

4) Les alcools pentatomiques

$$\text{V.}\quad C_5H_7.(OH)_5$$

les pentites, les diverses formes stéréo-isomères, d—→ et l— ←, l'arabite

(pentanepentol) la xylite et l'adonite, tous ces alcools ont le goût doux.

5) De même tous les alcools hexatomiques, les hexites

VI. $C_6H_8(OH)_6$

la mannite, la forme (droite) dextrogyre (hexanehexol)

α) → d-mannite,

β) la forme (gauche) lévogyre, ← l-mannite

γ) la forme inactive → ← i-mannite

la dulcite, la sorbite, la tallite, ont le goût doux, sans aucune exception.

Cependant KAHLENBERG(1) dit : « The taste of a sample of a dulcite was pronounced to be nil even in the strongest solutions, white isodulcite and sorbite were found to be slighty sweet. »

Le même auteur dit encore : « Great interest attaches to the polyatomic alcohols Of these ethylene-glycol having two hydroxyl groups and glycerin with three hydroxyl groups have a sweet taste that can reality be detected in strong solutions. Erythrite with four hydroxyl groups and mannite with six are practically tasteless; only in very strong solutions were these substances found to be sweet. »

Mais il est certain que la dulcite possède un goût doux.

6) L'alcool heptatomique

VII. $C_7H_9(OH)_7$

la perséite a un goût doux.

7) 8) Les alcools octatomiques et nonatomiques

VIII. Mannooctite, et

IX. Mannononite,

qui ont été obtenus par E. FISCHER, ont le même goût.

Quant à l'isomérie dans l'espace de ces corps, elle n'amène aucun changement dans la qualité du goût. Ce qui est frappant, c'est que non seulement les formes enantiomorphes ne changent pas le goût doux, mais encore la forme inactive ou racémique le garde. Même toute la série des divers groupes stéréo-isomères conserve encore le goût doux, tandis que toutes les autres qualités sont absolument transformées.

Les corps adoucissants κατ'ἐξοχήν, les matières sucrées naturelles, c'est-à-dire les sucres ordinaires, représentent les premiers produits d'oxydation de ces alcools doux pleistatomiques, ils sont au sujet de leur composition chimique à la fois alcools et aldéhydes, ou alcools et cétones. Les premiers sont des aldoses, les autres des cétoses. Par suite le premier

(1) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste.* Bulletin of the University of Wisconsin. 1898, p. 27.



sucre, le plus simple, ne peut appartenir qu'à la seconde série, comme étant le premier produit du glycol diatomique. C'est l'aldéhyde glycolique

$$\begin{array}{c} CH_2.OH \\ | \\ C.OH \end{array}$$

On ne sait pas si dans l'aldéhyde diatomique, glyoxal,

$$\begin{array}{c} C.OH \\ | \\ C.OH \end{array}$$

le goût doux se manifeste déjà.

Comme les monosaccharides $C_6H_{12}O_6$, de même les hexobioses ou saccharoses, disaccharides $C_{12}H_{22}O_{11}$, ont le goût doux, tandis que les hexotrioses $C_{18}H_{32}O_{16}$ et les polyglycosides $(C_6H_{10}O_5)n$ perdent le goût doux. Par contre les méthyl-glycosides gardent encore le goût doux.

Quant à la stéréo-isomérie dans ces corps, elle ne change absolument pas la qualité du goût, tandis qu'elle transforme toutes les autres. Les deux formes, la dextrogyre (→ d-) et la lévogyre (l- ←) possèdent toujours le goût doux en commun, même les combinaisons inactives racémiques (→ ← i-) gardent encore le goût doux. Même, tous les groupes stéréo-isomères d'une série ne perdent pas la qualité douce du goût.

Il n'y a qu'une seule exception, le rhamnose. Ce sucre réunit les deux qualités du goût, la douce et l'amère. Il transmet ce goût amer particulier à tous ses dérivés. Par conséquent, il faut examiner cette exception et essayer d'en donner une raison. Mais nous avons déjà rencontré une exception, le d-mannose(1), dont le goût a été déclaré amer. Jusqu'à présent on est même parti de cette constation pour émettre l'hypothèse(2) que la modalité du goût ne résulte pas absolument de la composition chimique de la matière. Car si cette hypothèse n'était pas correcte, une seule qualité du goût devrait mettre en relation au moins tous les corps sucrés par excellence, tous les sucres ordinaires.

ALBERDA VAN EKENSTEIN(3) avait le premier obtenu le d-mannose cristallisé et il dit, qu'il avait un goût amer(4). Plus tard C. NEUBERG et

---

(1) Ztschr. f. physikal. Chemie, 1898, Höber, 1902.

(2) Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin. IV. Sitzung, 5. XII. 1902.

(3) W. ALBERDA VAN EKENSTEIN : *Sur le d-mannose cristallisé.* Recueil des travaux chimiques d. P. B. Tome XIV et XV, p. 222.

(4) « Le sucre a un goût assez amer ; il en est de même d'un échantillon préparé par transformation de la d-glucose », p. 222.



MAYER (1) l'ont obtenu cristallisé par une autre méthode. Les recherches, que nous avons faites au sujet de sa saveur, ont montré que le goût amer diminue, tandis que le goût doux augmente, en raison directe du nombre de cristallisations successives qu'a subies le sucre. Moins le sucre obtenu possède d'impuretés, plus le goût doux est exempt d'un arrière-goût amer. Par conséquent le goût amer résulte uniquement des impuretés, qui étaient contenues dans ce corps.

Il n'est pas inutile d'examiner si le goût amer du rhamnose ne peut pas être expliqué de la même manière. Mais E. FISCHER (2) lui-même, qui le premier a obtenu ce corps, a pris déjà en considération la supposition, que le goût amer peut être dû à la présence d'impuretés, et il l'a réfutée. Car il dit, lorsqu'il étudia le goût de l'éthylrhamnoside « que ce corps a un goût amer persistant ». « On pourrait présumer, que ce dernier provient d'une impureté. Cependant vu que le rhamnose déjà lui-même réunit le goût faiblement amer au goût doux, et vu que le rhamnoside ne fait absolument pas l'impression d'un mélange, je crois que l'amertume est propre à la combinaison elle-même. »

L'expérience qu'on vient de faire en cristallisant plusieurs fois le d-mannose, afin de l'obtenir pur, a montré, en tous cas, que le jugement émis sur le goût d'une combinaison n'est pas infaillible. Il s'agit de se demander, s'il n'est pas impossible qu'on réussisse grâce aux progrès des sciences, à obtenir ce corps d'un goût absolument doux.

La stéréométrie non plus n'a pas d'influence sur le goût de ces corps. Les expériences si nombreuses qui ont été faites justement à ces sujets, justifient cette supposition d'autant plus, que l'hypothèse contraire ne se base que sur la seule exception de l'asparagine. Mais si nous faisons abstraction de cette exception unique, tous les homologues ont le goût doux.

Quant à l'intensité de la saveur, KAHLENBERG (3) dit : The intensity of the taste of solutions of substances containing... alcoholic hydroxyl, and aldehyde groups was investigated, ant it was found that the results

---

(1) Ber. d. chem. Gesellschaft. Berlin, 1903.

(2) E. FISCHER : « Man könnte vermuten, dass der letztere (der bittere Geschmack) von einer Verunreinigung herrühre. Da aber schon die Rhamnose selbst zwar süss, aber zugleich schwach bitter schmeckt, da ferner das Rhamnosid keineswegs den Eindruck eines Gemisches macht, so glaube ich, dass die Bitterkeit der Verbindung selbst eigentümlich ist. »

(3) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste*, p. 3159. Bulletin of the university of Wisconsin, 1898.



obtained are in general such as one would expect viewing the matter simply in the light of OVERTON's(1) determinations of the relative readiness with which these substances permeate plant and animal membranes.

KAHLENBERG(2) continue : « Turing now tho the sugars, arabinose, laevulose, d-glucose and galactose were reported to be sweet, as were also maltose (malt sugar) and saccharose (cane sugar), while lactose (milk sugar) and xylose ware found to have little or no taste The aldehyde groups occuring in sugars, seem to render them more capable of permeating membranes, and probably they also modify the compounds so that in their action on the nerve they *increase* the sweetish taste, which on the whole is characteristic of the alcohols containing several hydroxyl groups. The intensity of the tastes of the polyatomic alcohols and the sugars is then in general such as one would expect viewing the matter in the light of OVERTON's(1) work. »

Mais et le lactose et le xylose possèdent assurément le goût doux. De même le lyxose(3)

$$C_5H_{10}O_5 = (OH).CH_2.\begin{array}{c}H\\ \dot{C}\\ OH\end{array}\!\!-\!\!\begin{array}{c}OH\\ \dot{C}\\ H\end{array}\!\!-\!\!\begin{array}{c}OH\\ \dot{C}\\ H\end{array}\!\!-COH$$

est de goût même très doux.

Il n'est pas inutile de remarquer ici le goût de quelques combinaisons:

Le *glucose éthylmercaptale*(4) $C_6H_{12}O_5.(S.C_2H_5)_2$ a le goût amer;

Le galactose éthylmercaptale a le goût amer;

Le glucose méthylènemercaptale a le goût amer, $C_6H_{12}O_5.S_2.C_3H_6$;

Le glucose éthylènemercaptale a le goût amer,

$$C_6H_{12}O_5.(S\ CH_2)_2 = CH_2(OH)-[CH(OH)]_4.CH<\begin{array}{l}S.CH_2\\ S.CH_2\end{array}$$

Le glucose triméthylènemercaptale(5) a le goût amer, $C_6H_{12}O_5(S.CH_2)_3$;

L'arabinosetriméthylènemercaptale a le goût amer, $C_5H_{10}O_4.S_2C_3H_6$;

Le glucose benzylmercaptale a le goût amer, $C_6H_{12}O_5.(S.CH_2.C_6H_5)_2$;

Mais il y a quelques lactones de goût doux.

---

(1) ERNST OVERTON : *Ueber die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxicologie und Pharmakologie mit besonderer Berücksichtigung der Ammoniake und Alkaloide.* Zeitschr. f. physik. Chemie, 22, p. 189, 1897.

(2) LOUIS KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste*, p. 27. Bulletin of the university of Wisconsin, No 25 ; Science Series, vol. 2, No 1, 1898.

(3) A. WOHL u. E. LIST : *Abbau der Galactose.* Chem. Ber. XXX, p. 3105, 1898.

(4) E. FISCHER : Chem. Ber., XXVII, 675.

(5) Chem. Ber., XXIX, 550, 1896.



Les auteurs(1) disent :

« Das d-Mannonsäurelacton schmeckt süss, reagiert neutral und ist in Wasser leicht löslich. »

Le lactone de l'acide « d-Mannononsäure » $C_4H_{18}O_{10}$, qui possède la formule $C_9H_{16}O_9$, a le goût doux pur.

De même le lactone de l'acide glucuronique $C_6H_{18}O_6$ a le goût doux, d'après KRAFFT.

L'anhydride de l'acide glucuronique COOH—[CH(OH)]$_4$.COH a le goût douceâtre.

L'anhydride de l'acide glycosaccharine = 2-Methyl— 2, 3, 4, 5 — CH_2.OH[CH(OH)]$_2$C.(CH_3)(OH)COOH = Saccharine, a le goût amer, malgré sa dénomination.

C) Les alcools diatomiques.

$$CnH_2n(OH)_2$$

sont nommés « glycols », parce que les premiers termes de cette série ont le goût doux.

Tandis que deux groupements hydroxyliques unis à un atome de carbone ne sont pas constants, les alcools diatomiques et polyatomiques symétriques le sont.

Le premier représentant et le plus simple des glycols est celui qui possède deux atomes de carbone, le glycol ordinaire ou éthylglycol,

1) II. CH_2.OH | CH_2.OH

il est deux fois alcool primaire, alcool diatomique, diprimaire, de goût doux pur. Si l'on allonge la chaîne de carbone, on arrive aux homologues du glycol, aux glycols de la série $C_nH_{2n+2}O_2$.

2) Le propylglycol

III. CH_2.(OH)—CH_2—CH_2.(OH),

homologue supérieur du glycol ordinaire et deux fois alcool primaire, et de même l'isopropylglycol

CH_2.(OH)—CH.(OH)—CH_3,

une fois alcool primaire et une fois alcool secondaire, est un liquide sucré.

3) Les butylglycols

IV. $C_4{}^{H_8}_{H_2}O_2$

(1) ERNST FISCHER und FRANCIS PASSMORE : *Ueber C-reichere Zuckerarten aus d. Mannose.* Chem. Ber., 1890, XXIII, p. 2237.



ont sans exception le goût doux. La théorie permet de prévoir six butylglycols, on n'en connaît que quatre.

4) Pareillement les amylglycols

$$\text{V.}\quad C_5{}^{H_{10}}_{H_2}O_2$$

possèdent tous la faculté d'exciter le sens du goût. Cependant tous, sans aucune exception, ont le goût amer. Cela est d'autant plus remarquable que par contre l'amylglycérine a le goût doux.

D'autre part

$$\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} > CH-CH.(OH)-CH_2.(OH)\ \text{(cyclopropane)}$$

a le goût doux.

Et parmi les alcools diatomiques de la série aromatique, contenant six atomes de carbone, l'un a le goût doux, l'autre a le goût amer, suivant la position relative des groupements hydroxyliques; le troisième alcool est insipide.

Si l'on a affaire à une chaîne ouverte, contenant cinq atomes de carbone seulement, deux groupements hydroxyliques ne suffisent plus pour produire le goût doux, car le glycol du cinquième groupe a déjà le goût amer.

5) De même le goût du

$$\text{VI.}\quad CH_3-CH.(OH)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2.(OH)\ \ (\delta\text{-hexylènglycol})$$

est amer.

C'est dans la chaîne cyclique, contenant le même nombre de six atomes de carbone et deux atomes d'oxygène, que le goût doux se produit. Le goût de ce corps

$$(OH.)CH < \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} > CH.(OH)\ \ \text{(Chinite)}$$

est tout d'abord doux, mais on ne tarde pas à sentir une amertume.

Parmi les six dioxytoluènes c'est la forme symétrique, qui possède le goût doux : l'orcine 1, 3, 5 $C_6H_5(CH_3)(OH)_2$.

Contrairement aux alcools monoatomiques, tous les diatomiques sont inodores, mais ils possèdent un goût. Celui-ci est ou bien doux ou bien amer. Le goût est doux dans les premiers termes et amer dans les termes supérieurs. Il y a une exception, produite par l'arrangement cyclique de la chaîne. Car déjà deux groupements hydroxyliques en ce cas suffisent, pour produire le goût doux, avec six atomes de carbone. Cependant si le goût doux est transformé en amer, cela dépend encore de la position relative des hydroxyles. On arrive à l'insipidité, quand les deux groupements



hydroxyliques sont le plus éloignés possible. Si l'alcool diatomique est diprimaire ou primaire secondaire, cela n'a aucune influence sur la qualité du goût.

D) **Les alcools polyatomiques.**

Quand on dispose les alcools polyatomiques, c'est-à-dire tous ceux qui contiennent le groupement hydroxylique (OH) plus d'une fois, d'après le nombre des atomes de carbone, il en résulte ce qui suit :

I. *a)* Les alcools contenant trois atomes de carbone, les propylènglycols.

$$C_3{}^{H_6}_{H_8}O_2$$

ont le goût doux.

a) CH_3—CH.(OH)—CH_2.(OH) (1, 2-Dihydropropan)

a le goût douceâtre, inversément

C_6H_5—CH.(OH)—CH_2.(OH) (phényléthylènglycol)

a le goût amer.

(b CH_2(OH)—CH_2—CH_2.(OH) (1, 3-Dihydropropan)

(Propylènglycol normal = triméthylènglycol)

a le goût doux.

L'alcool pleistatomique, contenant le même nombre d'oxygène que de carbone, a le goût doux :

CH_2.(OH)—CH.(OH)—CH_2.(OH).

Pareillement la buténylglycérine, l'amylglycérine, l'isohexylglycérine ont le goût doux.

Cependant l'octylglycérine a déjà le goût amer.

Par conséquent les glycérines possèdent sans aucune exception le goût, mais ce goût n'est pas toujours le même. Si le goût est doux ou amer, ça dépend encore de la longueur relative de la chaîne.

Il n'est pas inutile de citer encore deux corps, dont l'un

CH_2.(OH)—CO—CH_2.(OH) (la dioxycétone)

a le goût doux, et l'autre

[(OH.)CH_2]$_2$.C=N.OH (l'oxime)

le goût douceâtre.

II. Les alcools, qui ont quatre atomes de carbone, sont les suivants :

Les alcools diprimaires ont tous le goût doux

CH_3—CH_2—CH.(OH)—CH_2.(OH)

CH_3—CH.(OH)—CH_2—CH_2.(OH)

CH_2.(OH)—CH_2—CH_2—CH_2.(OH)

De même l'alcool

CH_3—CH.(OH)—CH.(OH)—CH_2.(OH) (la buténylglycérine 1, 2, 3—trihydroxybutan) a le goût doux, cependant

$C_6H_5-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_2(OH)$ (la phénylglycérine) a le goût amer.

$$CH_3-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_2Cl$$

a le goût doux.

Tous les alcools pleistatomiques, ayant quatre groupements hydroxyliques, ont le goût doux.

III. Le goût des alcools, qui contiennent cinq atomes de carbone, est ou doux ou amer.

Tous les alcools, ayant deux groupements hydroxyliques, possèdent le goût, mais ce goût est amer. Le goût de

$CH_3-CH.(OH)-CH_2-CH_2-CH_2.(OH)$ est faiblement amer,

$CH_3-CH_2-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_3$ amer,

$CH_3-CH.OH)-CH_2-CH.(OH)-CH_3$ faiblement amer, simultanément douceâtre,

$(CH_3)_2-CH-CH.(OH)-CH_2.(OH)$ amer

$(CH_3)_2-C.(OH)-CH.(OH)-CH_3 = C_5H_{12}O_2 = C_5\genfrac{}{}{0pt}{}{H_{10}}{H_2}O_2$ amer.

(triméthyl éthylènglycol = 2, 3—Dihydroxy—3—Méthylbutan).

Il y a une seule exception à la règle — et cette règle est que les alcools diatomiques de la cinquième série ont le goût amer — et c'est l'arrangement cyclique de nouveau, qui est capable de la produire, quand il n'y a que deux groupements hydroxyliques, comme nous l'avons déjà vu.

$C_5H_{10}O_2$ l'éthyldiol (1^1, 1^2) — cyclopropane

$$\left.\begin{array}{l}CH_2\\ |\\ CH_2\end{array}\right> CH-CH.(OH)-CH_2.(OH)$$

a le goût doux.

Quand les alcools amers diatomiques se changent en triatomiques, leur goût devient doux. Car

$$C_2H_5-CH.(OH)-CH.(OH)-CH_2.(OH) = C_5H_{12}O_3$$

(la β-pentènylglycérine 1, 2, 3—trihydroxypentan) a le goût doux;

L'amylglycérine a le goût doux.

IV. Parmi les alcools, ayant six atomes de carbone, c'est aussi l'alcool diatomique, qui possède le goût amer.

δ-hexylènglycol $CH_3-CH.(OH)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2.(OH)$

Mais dans ce cas là, l'arrangement cyclique, ayant six atomes de carbone, peut aussi déjà donner le goût doux aux alcools diatomiques.

$$OH.CH<\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_2-CH_2}{CH_2-CH_2}>CH.(OH)$$

(chinite = cyclohexandiol 1,4)) a le goût, primitivement doux mais une certaine amertume finit par se faire sentir.



De même le phénol diatomique a le goût doux, en supposant que les hydroxyles soient dans la méta-position (m.); c'est le cas de la résorcine (1) m·$C_6H_4(OH)_2$ (métadiphénol); au contraire l'ortho-phénol diatomique, la pyrocatéchine (orthodiphénol) $\underset{v.}{o\cdot}C_6H_4(OH)_2$ a le goût amer.

Le goût doux se produit aussi dans les alcools de la série grasse, si l'on y ajoute encore un groupement hydroxylique. Car

$$(CH_3)_2{-}C.(OH){-}CH_2{-}CH.(OH){-}CH_2.(OH){=}C_6H_{14}O_3$$

l'isohexylglycérine = 1, 2, 4 — trihydroxy — 4 — méthylpentan a le goût douceâtre.

De même le goût de

$$\begin{array}{l} CH_2.(OH){-}CH.(OH){-}CH_2 \\ | \\ CH_2{-}CH_2{-}CH.(OH) \end{array} = C_6H_{14}O_3$$

l'hexylglycérine (= 1, 2, 5 trihydroxyhexan) et celui de la phloroglucite

$$\begin{array}{ccc} & CH.(OH) & \\ H_2C & & CH_2 \\ (OH)HC & & CH.(OH) \\ & CH_2 & \end{array}$$

est doux; bien qu'il soit très difficilement perceptible, il est néanmoins pur.

$$sym{-}C_6H_3(OH)_3,$$

la phloroglucine a le goût doux, cependant

$$o{-}C_6H_3(OH)_3$$

le pyrogallol ou acide pyrogallique, a le goût amer.

Dans les alcools, ayant six atomes de carbone et quatre fois les groupements hydroxyliques, c'est l'hexyléryhide

$$C_6H_{10}(OH)_4,$$

qui a le goût doux.

1, 2, 5, 6-Tetrahydroxyhexan

$$\alpha\ CH_2.(OH){-}CH.(OH){-}CH_2{-}CH_2{-}CH.(OH){-}CH_2(OH)$$

$$\beta\ CH_3{-}CH.(OH){-}CH.(OH){-}CH.(OH){-}CH.(OH){-}CH_3$$

a le goût faiblement doux.

Par conséquent c'est l'hexylérythrite, qui a le goût doux, c'est l'octylérythrite, qui a le goût amer.

La rhamnite $C_6H_{14}O_5$ a le goût doux.

Le méthylarabinoside de $C_6H_{12}O_5 = C_5H_9O_5.CH_3$ a le goût doux.

---

(1) MANGREL : La saveur de la résorcine est à la fois sucrée et amère, désagréable.



Le rhamnose $C_6H_{12}O_5 = C_5H_9O_5.CH_3$ a le goût doux et simultanément le goût amer.

Les alcools pleistatomiques, les inosites, les hexahydroxy-hexaméthylènes ont le goût doux.

V. Dans la septième série grasse trois groupements hydroxyliques ne suffisent pas pour produire le goût doux; dans la série aromatique deux groupements déjà suffisent, comme nous avons déjà eu l'occasion de le constater plus d'une fois.

$C_7H_8O_2$ a le goût doux, si la chaîne est fermée; $C_7H_{14}O_3$ a le goût excessivement amer, si la chaîne est ouverte.

Dans les six dioxytoluènes qui existent c'est de nouveau la forme symétrique uniquement, qui a le goût doux :

l'orcine 1, 3, 5 $C_6H_3(CH_3).(OH)_2$

cependant

$$OH.CH_2—CH.(OH)—CH_2—CH.(OH)—CH_2—CH = CH_2$$

1, 2, 4—trihydroxy—6—Heptatiène $= C_7H_{14}O_3$

a un goût excessivement amer.

$$C_7H_{16}O_5$$
$$=CH_2.(OH)—CH.(OH)—CH_2—CH.(OH)—CH_2CH.(OH)—CH_2.(OH)$$

1, 4, 6, 7—Pentahydroxyheptan

a le goût doux pur.

Ethylarabinoside (1) $C_5H_9O_5—C_2H_5$

a le goût doux aussi. Contrairement à ce corps, le méthylrhamnoside

$C_6H_{11}O_5CH_3$

a le goût amer. Le goût du rhamnohexose est le goût doux pur.

$$CH_3[CH.(OH)]_5.COH = C_7H_{14}O_6.$$

La différence qu'il y a dans le goût des pentoses et celui des glycosides est mise en évidence dans le tableau suivant :

COH	COH
H —C— OH	H —C— OH
H —C— OH	H —C— OH
H —C— OH	H —C— OH
CH_2 . OH	CH . OH — CH_3
ARABINOSE	RHAMNOSE
doux	*amer.*

(1) E. FISCHER : Ber. d. chem. Ges. XXVI, pag. 2401.

COH	COH
H —C— OH H —C— OH H —C— OH	H —C— OH H —C— OH H —C— OH
CH . OH | CH_2 | CH_3	CH . OH | CH_2 | CH_3
ETHYLARABINOSIDE *doux*.	MÉTHYLRHAMNOSIDE *amer*.
Doux.	*Amer*.

Tous les méthylglycosides, $C_6H_{11}O_6.CH_3$, ont le goût doux, cependant le phénylglycoside $C_6H_{11}O_6,C_6H_5$ a le goût amer, $C_6H_{11}O_6.CH_3$, et la méthylinosite a le goût doux.

AMERTUME	DOUCEUR
CH_3 $C_5H_9O_5$ Méhylarabinoside	$CH_3.C_5H_9O_5$ Rhamnose
$C_2H_5.C_5H_9O_5$ Ethylarabinoside	$C_2H_5.C_5H_9O_5$ Méthylrhamnoside
$C_3H_7.C_5H_9O_5$ Propylarabinoside ?	$C_3H_7.C_5H_9O_5$ Ethylrhamnoside

Les alcools de la huitième série ont le goût doux ou amer ; l'octylglycérine = 1, 2, 4-, Trihydroxy-4-éthylhexane

$$= (C_2H_5)_2—C.(OH)—CH_2—CH.(OH)—CH_2.(OH)$$

a le goût amer.

L'octylérythrite

$$OH.CH_2—C,(OH).CH_3)—CH_2—CH_2—C.(OH.)CH_3—CH_2.(OH)$$

= 1, 2, 5, 6-Tetrahydro—2, 5-Diméthylhexan

a le goût amer.

L'éthylrhamnoside a le goût amer.

$$C_5H_9O_5.C_3H_7.$$

Mais l'éthylglycoside(1) a déjà le goût doux, faiblement, il est vrai.

$$C_6H_{11}O_6—C_2H_5 = C_8H_{16}O_6.$$

De même le méthylglucoheptoside

$$C_7H_{13}O_7—CH_3 = C_8H_{16}O_7$$

a le goût doux.

Le rhamnohexose a le goût doux

$$CH_3[CH.(OH)]_6.COH = C_8H_{16}O_7,$$

de même l'octite $C_8H_{16}O_8$.

(1) E. FISCHER : Ber. d. chem. Ges., XXVI, p. 2410.

Il existe un corps ayant même dix atomes de carbone et quatre hydroxyles seulement, qui a une saveur douce; mais il est de la série aromatique, c'est la limonétrite $C_{10}H_{20}O_4$

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_2.(OH)\end{matrix}>C.(OH).CH<\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH.(OH)\end{matrix}>C.(OH)$$

(Limonétrite, Terpantétrol, Menthantétrol (1, 2, 8, 9))

De même le Menthantetrol (1, 2, 6, 8) (Sobrerythrit, Terpantetrol $= C_{10}H_{20}O_4$) a le goût doux.

$$CH_3-C.(OH)<\begin{matrix}CH.(OH)-CH_2\\CH.(OH)-CH_2\end{matrix}>CH-C.(OH)-(CH_3)_2$$

(Méthyl 4—Methoaethylol (4')—Cyclohexantriol (1, 2, 6.))

I. Tous les alcools pleistatomiques $C_nH_{n+2}(OH)_n$, c'est-à-dire ceux dans lesquels le nombre des parties d'où résulte la nature double, est le même, possèdent un goût, sans exception, et ce goût est le goût doux.

II. Tous les alcools monoatomiques, c'est-à-dire ceux qui ne contiennent le groupement hydroxylique qu'une fois, ne possèdent aucune faculté d'exciter le sens du goût, du moins dans la vraie acception du terme.

III. Tous les autres alcools c'est-à-dire tous les alcools polyatomiques, possèdent un goût. Celui-ci est ou bien doux ou bien amer. Si l'une ou l'autre qualité paraît, cela dépend uniquement du nombre réciproque des parties, produisant la nature double, c'est-à-dire de la proportion mutuelle des radicaux alkyliques et des groupements hydroxyliques. Il est indifférent pour produire la qualité du goût doux, que les alcools soient primaires, secondaires, tertiaires. De même il est indifférent, que la chaîne des carbures d'hydrogène soit normale ou anormale. Ce n'est ni la composition arithmétique des chaînes de carbone ni la position stéréométrique dans l'espace, qui a de l'influence sur ce goût.

IV. La proportion du nombre des groupements hydroxyliques vis-à-vis de celui des radicaux alcoyliques est tout-à-fait limitée, si le goût amer doit se changer en doux. Si le nombre des groupements hydroxyliques n'égale pas au moins la moitié de celui des radicaux alcoyliques, le goût amer persiste. Cependant celui-ci se change tout de suite en doux, aussitôt que le nombre des groupements hydroxyliques est au moins la moitié des radicaux alcoyliques.

V. C'est l'arrangement des chaînes fermées des carbures d'hydrogène, qui est cause d'une exception. Car, par le rapprochement mutuel des atomes dans l'espace, l'influence des fonctions des atomes devient plus grande, de sorte qu'un plus petit nombre de groupes hydroxyliques suffit

déjà pour produire le goût doux. Mais d'autre part un plus petit changement suffit en ce cas, pour transformer le goût doux en amer. Car cette transformation n'a pas besoin de porter sur le nombre des groupements hydroxyliques, mais seulement sur leur position relative.

C'est le sens de l'odorat, qui nous renseigne sur toutes les gradations d'oxydation, sans exception, de la première jusqu'à la dernière, qui ont lieu au même atome de carbone, si les autres atomes de carbone ne sont pas chargés d'hydroxyles. Par contre, c'est le sens du goût qui nous indique toutes les autres possibilités de ce rapport.

Substitution hydroxylique dans la classe alcoylique.

	EXCLUSIVEMENT A UN ATOME DE CARBONE	ET OUTRE CELA A CHAQUE ATOME DE CARBONE EN MÊME TEMPS	
Le sens de l'odorat	1. OH L'alcool monovalent	L'alcool polyvalent	amer / doux
	2. OH { l'aldéhyde / le cétone	Les sucres ordinaires { les aldoses / les cétoses	Les sens du goût : doux.
	3. OH L'acide	L'acide 3 OH	

Le sens du goût : aigre.

Le goût doux nous indique le premier et le deuxième échelon, si les autres atomes de carbone portent aussi un certain nombre d'hydroxyles.

Le goût amer nous fait connaître la disproportion réciproque des nombres des radicaux alkyliques en relation avec les groupements hydroxyliques.

C'est le goût doux qui nous invite à prendre ce qui nous restaure ; c'est le goût amer qui nous protège contre tout ce qui nous nuit.

Le goût aigre, enfin, nous dénonce toujours le troisième degré d'oxydation, que les autres atomes de carbone soient chargés d'hydroxyle ou non.

Par conséquent, pour produire le goût doux, le concours de deux circonstances est indispensable dans le groupe des alcools. La présence seule des parties, constituant la nature double, ne suffit pas, mais une seconde condition est encore exigée. Il faut ajouter que les parties, qui sont la cause de la nature double, restent distinctes, quant au nombre ou quant à la position planimétrique.

Il s'agit de savoir si ces deux conditions sont les mêmes que pour les matières douces de la chimie minérale.

Dans les substances inorganiques de même la nature double seule,

limitée par la position des éléments dans le système périodique, est insuffisante, pour que le goût soit doux. Elle seule ne suffit pas pour provoquer même une qualité quelconque du goût. Car il y a beaucoup de sels, dont les éléments sont de la zône dulcigène, et qui, bien qu'ils soient solubles, sont pourtant encore insipides.

Aussi tous les alcools monoatomiques encore, sans exception, sont également insipides.

Le goût doux ne paraît dans les matières inorganiques, que si la position des éléments, constituant la nature double, est particulièrement distincte.

Le goût doux ne paraît, en ce qui concerne les alcools, que si les parties causant la nature double se font remarquer par un nombre ou une position déterminée.

Pour les alcools de la série cyclique un plus petit nombre de groupements hydroxyliques est suffisant, pour qu'ils acquièrent le goût doux. Lorsque l'on oppose le radical alkylique plus positif — au radical phényle plus négatif — on s'aperçoit, que c'est déjà l'échelon inférieur d'oxydation du radical négatif, et que c'est le degré supérieur du radical positif, qui acquièrent le goût doux.

De même parmi les composés oxygénés inorganiques ce sont les éléments plus négatifs, dont les degrés inférieurs, et ce sont les éléments plus positifs, dont les degrés supérieurs ont le goût doux (N_2O; CO_2).

Quant aux éthers sels (Ester), on peut les considérer comme des sels proprement-dits et les opposer aux sels de la chimie minérale comme des sels de la chimie organique.

Lorsque l'on rassemble tous les sels, on en distingue deux séries :

A) Les sels proprement-dits.

1° Les sels organiques c'est-à-dire les sels des acides minéraux.

2° Les sels organiques c'est-à-dire les sels des acides organiques.

Tous ces sels sont absolument incapables de produire aucune excitation du sens de l'odorat, cependant la plupart, du moins ceux qui sont solubles, possèdent un goût. La qualité du goût dépend exclusivement de la base du sel.

B) Les éthers sels (Ester), les esters, les sels de la chimie organique.

1° Les esters inorganiques.

Ils sont volatils, ont l'odeur douceâtre, c'est-à-dire ont le goût doux, mais n'ont aucune odeur spéciale.

2° Les éthers sels simples. Les esters halogénés.

Ils sont volatils et ont une odeur et une saveur douces.

3° Les esters organiques.

Ils ont l'odeur agréable déjà, mais ils n'ont plus de saveur.

		Combinaisons douces.	**Combinaisons amères.**	
I *Combinaisons anorganiques*	1	La zône dulcigène	La zône amaragène	
II. *Combinaisons organiques*	2. N libre	Alcools	Alcools	Saccharates.
			Ethers	Glucosides. Substances amères de constitution inconnue (Bitterstoffe).
	N	Acides amines	Alcaloides.	

Quant aux éthers sels simples, aux sels halogénés de radicaux alkyliques (Halogen-Substitions(1), Producte des Alkyl's), ils résultent de l'action des acides sur les alcools avec élimination d'eau justement comme les sels de la chimie minérale résultant de l'action des acides sur les hydrates métalliques. C'est précisément pour cela, qu'on peut les comparer aux sels. Ces esters ont le goût doux sans aucune exception.

Le plus simple éther sel (Haloïd-Ester), par exemple : le chlorure de méthyle (chlorométhane) $(C_1H_3)_1Cl_1$ a le goût doux, [Methylchlorid = Chlormethyl, chlorure de méthyle, correspondant au Natriumchlorid = Chlornatrium, chlorure de sodium], de même d'une part $(C_1H_3)_1—(NO_2)_1$ le nitrite de méthyle [CH_3AzO_2] et le nitrate d'éthyle (éther nitrique) [$C_2H_5—NO_3$], de même d'autre part

$$CH_2 < \begin{matrix} Cl \\ Cl \end{matrix}$$

et le bromure et l'iodure de méthyle, le bromoforme (Aethylenjodid, Methylenjodid), de même d'autre part

$$CH \begin{matrix} \diagup CL \\ — CL \\ \diagdown CL \end{matrix}$$ le chloroforme (trichlorméthane)

et $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2.Cl \end{matrix}$ le chlorure d'éthyle

Il est remarquable qu'il n'y ait aucun représentant, pas même un seul parmi tous les esters d'un goût amer. C'est même là une loi, suivant laquelle la qualité du goût des sels est déterminée exclusivement par la partie de la base.

(1) Dérivés halogénés des hydrocarbures.

L'iodoforme même présente une odeur sui generis pénétrante et tenace, de saveur douceâtre (triiodométhane).

Même le fluoroforme $CHFl_3$ a le goût doux, ce gaz est incolore, d'une odeur agréable et semblable au chloroforme(1).

Les esters de l'acide nitrique sont des liquides mobiles presque insolubles dans l'eau, d'odeur agréable et de saveur sucrée, mais laissant un arrière-goût un peu amer.

Par conséquent toutes les restrictions qui sont imposées, pour produire le goût doux dans les combinaisons des oxydes des carbures d'hydrogène — c'est-à-dire la proportion réciproque des deux groupements — ne le sont pas nécessaires pour ces combinaisons du genre de celles dites : « sels » proprement dites.

Il en est de même pour les matières inorganiques. Car quant aux sels, tous les différents représentants, sans exception, ont toujours le goût doux. Cependant, en ce qui concerne les oxydes, c'est un nombre très restreint seulement, qui possède le goût doux.

Comme les alcools ont le goût doux, les éthers proprement dits ont distinctement le goût amer. Cependant, il est digne de remarquer, que l'éther, si volatile qu'il soit ne possède pas l'odeur amère. En général il n'y a aucune substance qui possède l'odeur vraiment amère. Il y a, il est vrai, des substances à l'odeur douce ou acide, mais pas même une seule à l'odeur amère, pas même une à l'odeur salée. L'éther, cependant, a une odeur, c'est-à dire qu'il possède au goût amer et outre cela une odeur propre. Les éthers proprement dits sont comparables aux oxydes minéraux. Parmi ces oxydes minéraux il n'y en a qu'un qui possède le goût amer; c'est H_2O_2. Le goût amer est réduit parmi les combinaisons, inorganiques aux sels, de même le goût acide exclusivement aux acides. de même le goût salé aux sels. Ce n'est que le goût doux qui se trouve outre parmi les sels minéraux, aussi parmi quelques oxydes.

Amer $CH_3—O—CH_3$

Insipide $CH_3—O.H$

Doux
$$\begin{array}{l} CH_2—O.H \\ | \\ CH_2—O.H \end{array}$$

Amer
$$\begin{array}{c} O.H \\ | \\ O.H \end{array}$$

(1) Meslaus : Comptes rendus, 110, 717, 719.

Des combinaisons du goût.

	DOUX	AMER
1) Les *oxydes*	[OH=1/2(—H—] *Les alcools* (Les sucres)	[OH< 1/2C—H—] *Les alcools* *Les éthers*
2) Les *sels*	*Les esters*	Les alcoolates Les saccharates
3) D. combinaisons inorganiques	II. D. combinaisons organiques	

Mais il est étrange qu'en considérant le goût doux des combinaisons minérales qu'il n'y ait pas même un seul exemple d'un cas, où l'oxyde et en même temps le sel aient le goût doux. C'est ou bien l'oxyde comme N_2O, As_2O_3 qui a le goût doux ou bien les sels, mais pas les deux séries réunis. Ou serait-il peut-être possible que des combinaisons comme $Pb(OH)_2$ etc. aient le goût doux encore comme NaOH? Ou que des combinaisons comme $Mg(OH)_2$ etc. aient le goût amer? Ce n'est en tous cas pas connu jusqu'à présent. Cependant KAHLENBERG(1) dit : « The ions SO_4 and CH_3 COO have but very little taste; the effect of the latter seems to be a triffle sweet. »

Par conséquent ce sont les sels et les oxydes, qui possèdent le goût doux dans cette série.

Des combinaisons du goût doux.

A) D. combinaisons *inorganiques*	1) Les oxydes	2) Les sels
B) D. combinaisons *organiques*	1) Les alcools	2) Les esters

Ce sont les mêmes combinaisons de la chimie minérale qui possèdent le goût doux.

Il s'ensuit, que ces deux prémisses, dont le concours seul produit le goût doux, réunissent la deuxième série des corps sucrés à la première.

(1) KAHLENBERG : *The action of solutions on the sense of taste.* Bulletin of the University of Wisconsin, nº 25, Madison, Wisconsin, September 1898, p. 30, § 6.

INSTITUTO FARMACOLOGICO DELLA R. UNIVERSITÁ DI PALERMO.

Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini

PER

F. A. FODERÁ.

In un primo lavoro, che intitolai « Funzione antidotica del permanganato di potassio (1) », feci cenno di altre ricerche, tendenti tutte a dimostrare che l'ossigeno attivo deve riguardarsi come un efficace antidoto diretto ed un controveleno fisiologico (2) di quelle sostanze venefiche che, ossidandosi, danno luogo alla formazione di composti meno attivi od innocui. Come allora dissi, occorreva prendere in esame altri ossidanti, quali ad esempio il perossido d'idrogeno, i persolfati, i percarbonati, le ossidasi etc. e

(1) Archivio di Farmacologia e Terapeutica, vol. XI, fas. 7.

(2) Già nel precedente lavoro sul permanganato di potassio ho fatto distinzione fra *antidoto diretto e controveleno fisiologico*. Ad evitare però di essere frainteso, credo utile di chiarire il mio concetto.

Tanto nel caso del permanganato di potassio, che in quello degli altri ossidanti presi in esame, l'azione è sempre di natura strettamente chimica, sia che veleno e controveleno vengano dati per la stessa via di somministrazione e nel medesimo tempo, sia che vengano invece introdotti per vie di somministrazione diverse e in tempi diversi. Fondandoci su questa considerazione, dovrebbe bastare la sola denominazione di antidoto. Poichè però nell'ultimo caso l'ossidante non arriva come tale in presenza del veleno, nè conosciamo le vicende che subisce l'ossigeno che da esso si svolge, ho creduto di non arrischiare, con l'impiego di un termine scientifico che ha già ricevuto una significazione ben delimitata, affermazioni che potrebbero non essere sanzionate da ulteriori ricerche, e di accettare invece quello di *controveleno fisiologico* che si trova già in uso nella scienza per casi simili.

finalmente anche l'ossigeno come tale, somministrandolo in condizioni opportune.

Nel presentare oggi le esperienze sul persolfato e sul percarbonato di sodio mi attengo alla massima brevità, sia perchè già nella nota sul permanganato ho fatto alcuni necessarî rilievi di indole generale, sia per non essere costretto a ripetermi più tardi, dovendo tornare sullo stesso argomento quando avrò ultimate le ricerche che ho in corso.

Esperienze col persolfato di sodio.

Ho adoperato il prodotto fornito dalla casa E. MERCK. Non ho bisogno di insistere sulla facile decomponibilità del persolfato, specie se a temperatura piuttosto elevata od in presenza di sostanze ossidabili. Uno studio farmacologico molto ben condotto su questo corpo è quello del Dr. R. FRIEDLÄNDER(1), le cui ricerche sono state ampiamente confermate da quelle dei successivi investigatori(2).

Dal punto di vista chimico il persolfato è stato largamente provato per il suo potere ossidante (veggansi i lavori di NAMIAS, TARUGI, etc. etc.).

Riguardo alla funzione antidotica abbiamo le interessantissime ricerche del Prof. G. BUFALINI(3), che studiò l'influenza della persodina *Lumière*, la quale come è noto è un miscuglio titolato di soluzioni di persolfato di sodio e di ammonio(4), nell'avvelenamento da stricnina e più recentemente in quello da fenolo. L'interpretazione però, che il chiaro Prof. BUFALINI dà alle sue ricerche, non è quella stessa che io ho già dato alle mie precedenti sulla funzione antidotica del permanganato di potassio, e che credo di dover mantenere anche per queste sul persolfato e sul percarbonato di sodio.

Come già nelle esperienze col permanganato di potassio, anche in queste col persolfato di sodio ho studiato anzitutto l'antidotismo diretto, e poi mi sono occupato di ricercare se il persolfato agisse come controveleno fisiologico. Per il primo punto ho preso in esame le medesime sostanze sulle quali sperimentai col permanganato e cioè la morfina, la stricnina, la veratrina, l'elleboreina e l'idrossilammina; per la seconda parte mi sono fermato sulla stricnina, studiando l'azione preventiva e la curativa.

---

(1) Therapeutische Monatshefte, 1899, pag. 99.

(2) L. BÉRARD e J. NICOLAS : Soc. de Biologie. 1899; J. NICOLAS : C. R. de la Soc. de Biologie, 1900; H. RIGOT : *Etude expér. et clinique sur quelques persulfates alcalins et sur la persodine*. Lyon, 1901.

(3) Clinica moderna, anno IX, n° 3; Arch. di Farmacol. sper. e scienze affini, vol. II., fas. 5.

(4) La persodina *Lumière* trovasi oggi in commercio anche sotto forma di pastiglie.

I. ANTIDOTISMO DIRETTO.

1° *Morfina.*

Se in vitro si tratta una soluzione di cloridrato di morfina con un soluto di persolfato di sodio e si riscalda, il liquido assume una colorazione gialla sempre più decisa, e non si riesce più a svelarvi, coi reattivi caratteristici, la presenza del sale di morfina.

Per le esperienze mi sono avvalso unicamente dei cani, limitandomi alla dose narcotica, per le stesse ragioni già accennate nell'altro mio lavoro. Non ho creduto di sperimentare anche sui conigli perchè, tenuto conto dell'alta dose di morfina occorrente, si sarebbe dovuto somministrare una quantità enorme di persolfato, già per sè stessa sicuramente letale.

ESPERIENZA I. — Cane di kgr. 6,970, digiuno da 24 ore.

12.53. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,42 di cloridrato di morfina (soluzione al 2 °/o) e subito dopo gr. 2,52 di persolfato sodico (soluzione 1 °/o).

(La dose di cloridrato di morfina è pertanto di gr. 0,06 per kgr. del peso; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni cgr. del sale di morfina).

12.58. Il cane in due riprese rigetta buona parte del liquido introdotto. Raccoltone un poco, si vede che esso ha colore decisamente giallastro, aspetto torbido. Saggiato con percloruro di ferro dà appena accenno di reazione di morfina.

Per tutta la giornata il cane si mostrò in condizioni fisiologiche.

Essendosi in questa esperienza manifestato il vomito, può giustamente sollevarsi il dubbio che la mancata azione della morfina, anzichè ad un fatto di antidotismo, debba ascriversi all'allontanamento di una quantità più o meno rilevante dell'alcaloide. E poichè in altre esperienze, che stimo inutile riferire, ebbi sempre ad urtare in questo inconveniente, feci ricorso all'artificio della legatura dell'esofago. Riporto qui due sole ricerche.

ESPERIENZA II. — Cagna di kgr. 4,150. Preparazione dell'esofago al collo.

11.15. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,21 di cloridrato di morfina (soluzione all' 1 °/o) e subito dopo gr. 1,26 di persolfato sodico (pure in soluzione al centesimo). Si lega l'esofago e si sutura la ferita.

(La dose di cloridrato di morfina è quindi alquanto maggiore di gr. 0,05 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni cgr. del sale alcaloideo).

La cagna ebbe ripetuti conati di vomito, naturalmente infruttuosi. In tutta la giornata non mostrò però alcun segno di azione morfinica.

ESPERIENZA III. — Cane di kgr. 5,490. Preparazione dell'esofago al collo.

9.30. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,33 di cloridrato di morfina (soluzione 1 °/o) e immediatamente dopo gr. 1,98 di persolfato sodico (soluzione al centesimo). Si lega l'esofago e si sutura la ferita.

(La dose di cloridrato di morfina risulta di gr. 0,06 per kgr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni cgr. del sale alcaloideo).



Reiterati, inutili conati di vomito. Nessun fatto di azione morfinica in tutta la giornata.

Nessun dubbio dunque che fra morfina e persolfato di sodio si eserciti *in vivo* un perfetto antidotismo.

2° *Stricnina.*

Come già ebbe ad osservare il Prof. Bufalini la persodina fa perdere alla stricnina le sue reazioni caratteristiche.

Esperienza IV. — Coniglio grigio di kgr. 1,750.

14.38. Con la sonda gastrica s'introducono gr. 0,0035 di nitrato di stricnina in c.c. 15 di acqua e immediatamente dopo gr. 0,035 di persolfato sodico pure in c.c. 15 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico risulta di gr. 0,002 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,01 per ogni mgr. del sale alcaloideo).

Nessun accenno di stricnismo. Il giorno seguente e nei successivi l'animale si mostrò sempre in condizioni perfettamente fisiologiche.

Esperienza V. — Coniglio grigio di kgr. 1,800.

11.20. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,0054 di nitrato di stricnina in c.c. 15 di acqua e subito dopo gr. 0,054 di persolfato sodico pure in c.c. 15 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è di gr. 0,003 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,01 per ogni mgr. del sale alcaloideo).

Nessun fenomeno tossico in tutta la giornata e nei giorni seguenti.

Dalle esperienze riferite, che ebbero piena conferma in altre che tralascio, si vede come dosi di molto superiori alle letali di nitrato stricnico vengono completamente neutralizzate dal persolfato di sodio, dato in proporzione di un centigrammo per ogni milligrammo del sale alcaloideo.

Gli stessi fatti si osservarono nei cani, con la differenza però che in questi animali si dovette aumentare la proporzione di persolfato rispetto al nitrato stricnico. Ciò sta in armonia con quello che ebbe a notarsi anche nel caso del permanganato di potassio, ed è un effetto evidente della diversa sensibilità che i cani ed i conigli hanno per la stricnina e per i suoi prodotti di ossidazione.

A conferma riporto due sole esperienze: in entrambe la dose di stricnina fu eguale rispetto al peso degli animali, mentre la proporzione del persolfato fu in un caso di cgr. 1 per mgr. di sale alcaloideo, nell'altro di cgr. 2. Sorge dalle esperienze che mentre nel primo caso si ebbe solo un certo ritardo nel decorso dell'avvelenamento, che si chiuse però con la morte dell'animale, nel secondo caso invece non si osservò alcun fenomeno tossico.

Esperienza VI. — Cane di kgr. 8,950, digiuno da 24 ore.

12.15. Con la sonda gastrica si introducono c.c. 36 di soluzione al millesimo di nitrato stricnico e subito dopo c.c. 36 di soluzione 1 °/o di persolfato sodico.



(La dose di nitrato di stricnina risulta di gr. 0,004 per kgr.; quella di persolfato di gr. 0,01 per ogni mgr. di sale alcaloideo.)

12.24. Varì accessi di tetano; consecutiva prostrazione generale; respiro lento e superficiale.

12.30. Nuove convulsioni, che non raggiungono però il grado di vero tetano. Respiro affannoso.

12.37. Il cane è alquanto più rimesso: solleva la testa e cerca di rialzarsi. Nei tentativi replicati che fa è preso da nuove convulsioni.

12.49. Forte accesso tetanico, seguito da altri due a brevi intervalli. L'animale resta in uno stato di grande esaurimento; respiro appena visibile.

13.4. Morte.

Esperienza VII. — Cagna di kgr. 5, digiuna da 24 ore.

13.42. Con la sonda gastrica si introducono c.c. 20 di soluzione 1 ‰ di nitrato di stricnina e immediatamente dopo c.c. 40 di soluzione 1 % di persolfato sodico.

(La dose di nitrato stricnico risulta di gr. 0,004 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,02 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

In tutta la giornata la cagna non presentò alcun fatto di avvelenamento; così pure si dimostrò perfettamente normale nei giorni seguenti.

3° *Veratrina.*

Trattando *in vitro* un soluto di cloridrato di veratrina con persolfato di sodio non si ha a freddo alcun fenomeno apprezzabile; riscaldando però il liquido, si osserva, dopo raffreddamento, un abbondante precipitato bianco. Raccolto questo, lo si ridiscioglie in acqua acidulata con acido cloridrico: nel soluto si constatano le reazioni proprie della veratrina.

Era perciò da supporre *a priori* che anche *in vivo* non dovesse manifestarsi antidotismo fra veratrina e persolfato di sodio. Le esperienze confermarono tale presupposto, come si rileva dalle due seguenti che riporto, fatte con dose crescente di persolfato.

Esperienza VIII. — Cane di kgr. 5,690, digiuno da 24 ore.

12.47. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,114 di cloridrato di veratrina in soluzione all' 1 % e subito dopo gr. 0,57 di persolfato sodico, pure in soluzione al centesimo.

(La dose di cloridrato di veratrina risulta di gr. 0,02 per kgr.; quella di persolfato sodico di gr. 0,05 per ogni cgr. del sale alcaloideo.)

Pochi momenti dopo il cane vomita una piccola quantità di liquido; ha poi, a vari intervalli, forti conati di vomito, rigettando ogni volta del liquido misto a bava. Ciò malgrado l'azione della veratrina si va sempre più svolgendo. L'animale muore nel giorno successivo, alle ore 12.26.

Esperienza IX. — Cagna di kgr. 2,980, digiuna da 24 ore.

13.40. Con la sonda gastrica s'introducono gr. 0,06 di cloridrato di veratrina in c.c. 30 di acqua e immediatamente dopo gr. 0,60 di persolfato sodico in soluzione 1 %.



(La dose di cloridrato di veratrina è perciò di gr. 0,02 per kgr. di animale; quella di persolfato di gr. 0,10 per ogni cgr. del sale alcaloideo.)

Dopo 10 minuti circa l'animale vomita abbondantemente : ció malgrado si va sempre più accentuando l'azione della veratrina. Alle ore 16 il cane è in preda a gravissime sofferenze : sta a giacere sul fianco, si lamenta senza interruzione, ha convellimenti generali, non è capace di rialzarsi. La morte avviene il mattino seguente, alle ore 9.13.

4° *Elleboreina.*

Anche fra elleboreina e persolfato sodico non si spiega in vitro, almeno nelle condizioni che possono trovare riscontro nel campo biologico, alcun antidotismo. Lo stesso risultato negativo si ebbe negli animali; a conferma riporto una sola esperienza.

Esperienza X. — Cavia di gr. 485.

14.15. Iniezione ipodermica nel fianco sinistro di gr. 0,005 di elleboreina in c.c. 2 di acqua e subito dopo, nello stesso sito, iniezione di cgr. 10 di persolfato sodico in c.c. 2 di acqua.

(La dose di elleboreina è di gr. 0,001 per ogni 100 gr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,02 per ogni mgr. di elleboreina.)

Rapido e caratteristico avvelenamento. Morte alle ore 14.27.

5° *Idrossilammina.*

Il persolfato di sodio ossida fortemente *in vitro* i sali di idrossilammina. Negli animali l'antidotismo diretto fra queste due sostanze è evidente, come risulta dalle esperienze che qui appresso riporto.

Esperienza XI. — Coniglio grigio di kgr. 1,755.

10.33. Con la sonda gastrica s'introducono gr. 0,30 di cloridrato d'idrossilammina in c.c. 15 di acqua e immediatamente dopo c.c. 60 di soluzione di persolfato sodico all' 1 %.

Il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

Esperienza XII. — Coniglio grigio di kgr. 1,920.

11.10. Iniezione ipodermica di gr. 0,20 di cloridrato d'idrossilammina in c.c. 2 di acqua e subito dopo nello stesso sito iniezione di c.c. 40 di soluzione di persolfato di sodio all' 1 %.

Nessun fatto di avvelenamento. Il coniglio si mostrò perfettamente normale anche nei giorni seguenti.

Dando ora uno sguardo ai risultati delle esperienze sull'antidotismo diretto, si può concludere che il persolfato di sodio è un antidoto efficace della morfina, della stricnina e dell'idrossilammina, mentre non ha alcuna influenza di fronte alla veratrina ed all'elleboreina, malgrado che con la



prima di queste due ultime sostanze esso dia luogo alla formazione di un composto insolubile.

Tanto *in vitro* che *in vivo* l'efficacia del persolfato sodico resta inferiore a quella del permanganato di potassio, potendo questo ossidare sostanze che, come l'elleboreina e la veratrina, non vengono invece ossidate dal persolfato.

Noto qui di passaggio, per tornarvi poi in altro lavoro, che in alcune successive esperienze col permanganato di potassio ho constatato che esso non spiega alcuna influenza negli avvelenamenti da atropina e da nicotina.

II. Il persolfato di sodio come controveleno fisiologico.

Azione preventiva.

Come sopra ho notato le esperienze si limitano per ora alla stricnina. Ho sperimentato sulle cavie, sui conigli e sui cani, variando le dosi del veleno e del persolfato, come pure le vie di somministrazione.

Nell'esporre i protocolli di alcune delle ricerche eseguite, terrò lo stesso ordine già adottato nell'altro mio lavoro, aggruppando cioè le varie esperienze secondo la specie dell'animale soggetto di studio.

A) **Cavie**.

Esperienza XIII. — Cavia di gr. 397.

10.43. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,16 di persolfato di sodio in soluzione al centesimo.

10.58. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0016 di nitrato di stricnina in soluzione al 0,50 °/o.

(La dose di nitrato stricnico è perciò di gr. 0,0004 per 100 gr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

11 51. Fino a questo momento, anche se stimolata in tutti i modi, la cavia non ha presentato alcun fenomeno stricnico.

12.15. L'animale non presenta alcun segno di stricnismo: si mostra però pigro nei movimenti, ed ha ripetute emissioni di feci, prima di consistenza normale, poi diarroiche.

15.30. Malessere sempre più visibile; dispnea; morte.

In questa esperienza dunque la dose di cgr. 10 di persolfato sodico per ogni mgr. del sale di stricnina, data preventivamente all'animale, preservò questo dagli effetti della dose letale minima di stricnina, ma riuscì per sè stessa mortale. Assicuratomi, con esperienze di controllo, che nelle cavie si ha sempre la morte con dosi di persolfato sodico superiori a gr. 0,03 per ogni 100 gr. di peso per via ipodermica, provai la dose di gr. 0,06 di persolfato per mgr. di nitrato stricnico, e questa si dimostrò attivissima nel senso di preservare l'animale dagli effetti della successiva



immissione del veleno, mentre d'altra parte non ne alterò menomamente lo stato di salute. Valga a comprova di ciò la seguente ricerca.

ESPERIENZA XIV. — Cavia di gr. 525.

12.52. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,135 di persolfato di sodio in c.c. 5 di acqua.

13.7. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0022 di nitrato di stricnina in c.c. 2,2 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è perciò di gr. 0,0004 per 100 gr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,06 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Nessun fenomeno stricnico, spontaneo o provocato, sino alle ore 17, in cui si sospende l'osservazione. La cavia si dimostrò sempre normale nei giorni successivi.

Allo scopo di potere spingere la dose di nitrato di stricnina al di là della minima letale, volli provare se anche con gr. 0,03 di persolfato sodico per ogni mgr. del sale alcaloideo si ottenesse del pari azione preventiva antidotica. Le ricerche fatte però mi diedero risultato costantemente negativo : valga ad esempio di tutte la seguente :

ESPERIENZA XV. — Cavia di gr. 450.

13.40. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,054 di persolfato di sodio in c.c. 5 di acqua.

14. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0018 di nitrato di stricnina (soluzione al 0,50 ‰).

(La dose di nitrato stricnico è di gr. 0,0004 per ogni 100 gr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,03 per ogni mgr. del sale alcaloideo).

14.9. Evidenti segni di stricnismo.

14.11. Primo e forte accesso tetanico, cui ad intervalli variabili ne seguono molti altri, fino a che alle

14.28. la cavia muore in uno stato di consecutiva prostrazione generale.

Non fu pertanto possibile di elevare nelle cavie la dose di nitrato stricnico al di là della minima letale, poichè altrimenti si sarebbero dovute adoperare dosi di persolfato sodico per sè stesse mortali.

B) Conigli.

ESPERIENZA XVI. — Coniglio grigio di kgr. 1,270.

10.5. Iniezione ipodermica di gr. 0,05 di persolfato di sodio in c.c. 10 di acqua.

10.25. Con la sonda gastrica si dà gr. 0,001 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è di circa gr. 0,0009 per kgr. di peso; quella di persolfato di sodio di cgr. 5 per mgr. del sale alcaloideo.)

10.50. Nulla di anormale fino a questo momento.

11. Leggera ipereccitabilità. Il coniglio accorre avidamente al cibo offertogli.

11.20. Solo dietro forti stimoli si nota qualche cenno di stricnismo.

11.33. Improvvisamente l'animale spicca un salto e cade sul fianco in preda a forte accesso di tetano, cui ne seguono altri, ma più lievi, a brevi intervalli di tempo.



11.36. Il coniglio riesce a mettersi in piedi e va a rannicchiarsi in un cantuccio, dove resta in apparenza tranquillo.

11.52. L'animale, che fino a questo momento se ne è stato tranquillo, eccitato fortemente cade in tetano. Susseguono altri pochi accessi convulsivi e poi il coniglio si rimette in condizioni abbastanza buone.

12.15. Il coniglio se ne è stato in quiete in un angolo : solo dietro forti stimoli mostra segni di stricnismo.

12.47. Si riesce ad afferrare il coniglio, a tenerlo sospeso in aria per gli orecchi, senza provocare convulsioni.

15.10. Nuove convulsioni spontanee. Il periodo convulsivo si protrae abbastanza a lungo e in un forte accesso alle

15.30. l'animale muore.

Esperienza XVII. — Coniglio di kgr. 1,673.

12.25. Iniezione ipodermica di gr. 0,15 di persolfato sodico in soluzione al centesimo (fianco sinistro).

12.46. Con la sonda gastrica si danno gr. 0,0015 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è di gr. 0,0009 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

15.40. Sino a questo momento non si è osservata la menoma deviazione dal normale.

L'animale mostrasi in condizioni sempre fisiologiche nei giorni seguenti.

Esperienza XVIII. — Coniglio di kgr. 1,680.

11. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,34 di persolfato sodico in soluzione al 2 %.

11.20. Con la sonda gastrica gr. 0.0034 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico risulta di 0,002 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Il coniglio non mostrò in tutto il giorno e nei successivi la più lieve deviazione dal normale.

Esperienza XIX. — Coniglio grigio di kgr. 1,737.

11.20. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di c.c. 11 di soluzione al centesimo di persolfato di sodio.

11.40. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0011 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico è quindi di gr. 0,0006 per kgr.; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

12. Il coniglio se ne sta tranquillamente accoccolato; solo dietro forti stimoli mostra qualche dubbio accenno di stricnismo.

12.30. Il coniglio è del tutto normale, e così si mantiene nel resto della giornata e nelle successive.

Esperienza XX. — Coniglio bianco di kgr. 1,500.

12.51. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di c.c. 18 di soluzione al centesimo di persolfato sodico.

13.11. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0018 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.



(La dose di nitrato stricnico è quindi di gr. 0,0012 per kgr., cioè doppia di quella letale per via ipodermica; quella di persolfato sodico è di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

13.20. Il coniglio se ne sta tranquillo; stimolato però mostra evidenti segni di stricnismo.

13.22. Presenta di quando in quando dei sussulti, specie dietro qualche rumore.

13.24. Accesso tetanico, seguito a brevi intervalli da altri meno intensi.

13.27. Tenta di rimettersi in piedi, ma non vi riesce e resta con la metà anteriore del tronco sollevata dal suolo, la posteriore sdraiata. Si può toccare il coniglio e prenderlo cautamente sulle braccia senza che si ridestino convulsioni.

13.38. Nel fare dei movimenti l'animale è preso da forte tetano. Segue un breve periodo di esaurimento generale, in cui alle

13.41. l'animale muore.

Esperienza XXI. — Coniglio grigio di kgr. 1,185

13.5. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di c.c. 22,5 di soluzione 1 °/o di persolfato sodico.

13.25. Iniezione ipodermica (fianco destro) di gr. 0,0015 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato di stricnina è perciò di gr. 0,0012 per kgr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,15 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

13.40. Il coniglio se ne è stato fino a questo momento tranquillo: comincia però a presentare tremito diffuso in tutto il corpo. Stimolato dà segni di avanzato stricnismo, ma non cade in tetano.

13.44. Forte accesso tetanico, cui ne seguono parecchi altri a brevi intervalli di tempo. Questo periodo dura fino alle

13.51. indi le convulsioni si dileguano ed il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro ansante.

13.53. Tenta di rimettersi in piedi, ma non vi riesce, ricadendo ogni volta sul fianco.

14. Il coniglio fa già qualche passo.

14.50. L'animale è perfettamente tranquillo: solo se stimolato mostra qualche segno di stricnismo.

16.10. Il coniglio è del tutto rimesso.

Esperienza XXII. — Coniglio grigio di kgr. 1.110.

12.37. Iniezione intraperitoneale di gr. 0,14 di persolfato sodico (soluzione 1 °/o).

12.52. Iniezione ipodermica di gr. 0,0014 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

La dose di nitrato stricnico è di + 0,0012 per kgr. di peso; quella di persolfato sodico di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

12.59. Forte accesso tetanico, seguito da altri di varia intensità. L'animale resta a giacere sul fianco, con respiro dapprima fortemente affannoso, poi più calmo.

13 4. Riesce a rialzarsi e fa qualche passo con una certa sveltezza.

13.20. Il coniglio è in apparenza tranquillo; stimolato però mostra evidente ipereccitabilità.

13.42. L'animale è sempre più rimesso: compie più facilmente dei movimenti, ha respirazione tranquilla; stimolato continua a mostrarsi iperestesico.

15.35. Il coniglio può dirsi tornato al normale.



ESPERIENZA XXIII. — Coniglio bianco di kgr. 2.

12.3. Iniezione intraperitoneale di gr. 0,036 di persolfato di sodio in soluzione all' 1 %.

12.23. Iniezione ipodermica di gr. 0,0024 di nitrato di stricnina in soluzione in c.c. 15 di acqua

(La dose di stricnina è di gr. 0,0012 per kgr. di peso; quella di persolfato di gr. 0,15 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

In questa esperienza si ebbero varie alternative di gravi fenomeni di avvelenamento e di periodi di accenno di ritorno al normale, finchè l'animale soccombette, in uno stato di prostrazione generale, consecutiva a forti accessi di tetano, alle ore 14,56.

Prima di dare uno sguardo riassuntivo alle esperienze esposte, debbo far notare che con una dose doppia della letale di nitrato stricnico per via ipodermica, nei conigli, non sempre si riesce a salvare gli animali mercè la preventiva somministrazione di persolfato sodico, anche dandolo a dose di 20 cgr. per ogni mgr. del sale alcaloideo. Mi è parso di osservare, ma fo in proposito le più ampie riserve, che gli esiti negativi predominino nei conigli bianchi, i quali sarebbero perciò meno resistenti dei grigi all'azione della stricnina.

Vediamo ora quel che sorge dalle esperienze.

Iniettando il persolfato di sodio nel cellulare sottocutaneo e somministrando ulteriormente per bocca il nitrato di stricnina, si osserva che con 5 cgr. di persolfato per ogni mgr. del sale alcaloideo si ha, con una dose di gr. 0,0009 di nitrato di stricnina per kgr. di animale, avvelenamento a decorso piuttosto lento, ma seguito da morte. Con 10 cgr. di persolfato per mgr. del sale alcaloideo non si manifesta invece alcun segno di avvelenamento, anche quando si spinga la dose di nitrato stricnico a 2 mgr. per kgr. di peso.

Iniettando ipodermicamente il persolfato sodico e poi il sale di stricnina, pure ipodermicamente ma in sito diverso, limitando alla minima letale la dose di stricnina e dando il persolfato a dose di 10 cgr. per ogni mgr. del sale alcaloideo, si hanno solo fugaci accenni di stricnismo. Elevando al doppio della letale la dose di stricnina, tenendo ferma quella di persolfato a cgr. 10 per mgr., si ha avvelenamento seguito da morte; con cgr. 15 per mgr. si ha pure avvelenamento, da cui però gli animali per lo più si rimettono, pur non mancando i casi di morte anche con dosi maggiori di persolfato.

Gli stessi fatti si hanno iniettando il persolfato nella cavità peritoneale e facendo seguire l'iniezione per via ipodermica del nitrato di stricnina.

Dal complesso delle esperienze risulta pertanto che anche il persolfato di sodio merita nei conigli il titolo di controveleno fisiologico della stricnina, come già si desume dalle esperienze del Prof. BUFALINI sugli effetti della somministrazione della persodina *Lumière*.



C) Cani.

Nei cani, somministrando preventivamente il persolfato di sodio per via ipodermica o per iniezione nella cavità peritoneale in dosi varie (da gr. 0,10 fino a gr. 0,30 per ogni mgr. di nitrato stricnico) e poi il nitrato di stricnina per via gastrica o per via ipodermica in sito diverso, non riuscii mai a salvare gli animali, anche limitando alla minima letale la dose del veleno. Si ebbe, é vero, un grande ritardo, spesso nella manifestazione e sempre nel decorso dell'avvelenamento, ma nulla più di questo.

Anche col permanganato potassico ebbe a notarsi la maggiore difficoltà con cui si riesce nei cani ad opporsi all'avvelenamento stricnico di fronte a quel che si osserva nei conigli e nelle cavie; onde non può sorprenderci se con un ossidante meno energico, quale è il persolfato, almeno di fronte alle sostanze prese in esame, si abbiano risultati ancor meno soddisfacenti.

Stimo pertanto bastevole riferire una sola delle esperienze eseguite.

Esperienza XXIV. — Cane di kgr. 3,500, digiuno da 24 ore.

14.45. Iniezione ipodermica (fianco sinistro) di gr. 0,35 di persolfato di sodio (soluzione 1 %).

15.15. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,0035 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua.

(La dose di nitrato stricnico risulta di gr. 0,001 per kgr. di animale; quella di persolfato di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Fino alle ore 16,30 l'animale non presentò che leggera irrequietezza ed un accenno di intirizzimento degli arti nella deambulazione. Le convulsioni cominciarono alle 16,44, ma di leggera entità. Il primo accesso di tetano si ebbe alle 16,57, seguito poi a varî intervalli da altri di maggiore o minore intensità; negl'intervalli fra gli accessi il cane mostró qualche volta un accenno a rimettersi, ma poi costantemente ricadde in preda ai fenomeni tossici. La morte avvenne alle 17.26.

Azione curativa.

Nel lavoro sul permanganato di potassio feci già rilevare che questa sostanza non esercita alcuna azione curativa apprezzabile negli animali precedentemente avvelenati con la stricnina. Lo stesso debbo ora affermare per il persolfato sodico.

Tanto nelle cavie, che nei conigli (sui cani era inutile tentare la prova) non riuscii mai a salvare gli animali precedentemente stricnizzati, anche quando si era adoperata la dose minima letale di nitrato stricnico e si interveniva col persolfato somministrandolo per le superficî che meglio si prestano all'assorbimento, in dose quanto più elevata si poteva, e intervenendo al momento in cui si manifestava il primo segno di azione stricnica.

Sarebbe di conseguenza superfluo riferire i protocolli delle esperienze.



Concludendo pertanto credo di potere affermare che il persolfato sodico può considerarsi, negli animali meno squisitamente sensibili alla stricnina, un controveleno fisiologico di questa sostanza, sempre però a titolo di agente preventivo, mentre manca invece qualsiasi azione curativa efficace.

Esperienze col percarbonato di sodio.

Ho adoperato il sale proveniente dalla fabbrica KAHLBAUM, saggiandone il potere antidotico nei conigli e nei cani, nei soli avvelenamenti da stricnina e da veratrina. Non ho potuto estendere, così come avrei desiderato, le mie ricerche, perchè, a causa di alterazioni subite, mi venne a mancare il farmaco.

Con la veratrina *(cloridrato)* ebbi risultati negativi anche nel caso della contemporanea somministrazione del percarbonato, in dose rilevante e per la stessa superficie; ritengo pertanto inutile riferire le relative esperienze.

I. ANTIDOTISMO DIRETTO.

ESPERIENZA XXV. — Coniglio grigio di kgr. 1,600.

13.41. Con la sonda gastrica si introducono gr. 0,00144 di nitrato stricnico in 10 c.c. di acqua e subito dopo gr. 0,144 di percarbonato di sodio in soluzione al 0,50 %.

(La dose di nitrato di stricnina risulta di gr. 0,0009 per kgr. di peso; quella di percarbonato di gr. 0,10 per mgr. del sale alcaloideo.)

Nessun fatto di avvelenamento nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

ESPERIENZA XXVI. — Coniglio grigio di kgr. 1,500.

14.50. Con la sonda si introducono nello stomaco gr. 0,003 di nitrato di stricnina in c.c. 10 di acqua e subito dopo gr. 0,30 di percarbonato di sodio in soluzione all'1 %.

(La dose di nitrato stricnico è quindi di gr. 0,002 per kgr. di peso; quella di percarbonato di gr. 0,10 per ogni mgr. del sale alcaloideo.)

Fino alle ore 16.15 l'animale presentò solo leggeri accenni di stricnismo; anche stimolato fortemente non si riuscì a provocare vere convulsioni.

L'indomani il coniglio mostravasi in condizioni perfettamente fisiologiche.

Nei cani somministrando per bocca il nitrato di stricnina alla dose di gr. 0,001 per kgr. di peso, ed il percarbonato di sodio, subito dopo e pure per bocca, in dose di gr. 0,15 per mgr. del sale alcaloideo, si ebbe un periodo abbastanza lungo di convulsioni, le quali però non raggiunsero il vero grado di tetano; dopo gli animali andarono rimettendosi.

Con gr. 0,004 di nitrato stricnico per kgr. e gr. 0,20 di percarbonato per mgr. del sale alcaloideo, si ebbe rapido avvelenamento seguito da morte. Non potei, per la ragione dianzi cennata, ripetere le esperienze variando opportunamente le dosi.



II. Il percarbonato di sodio come controveleno fisiologico.

Mi sono limitato allo studio dell'azione preventiva.

Nei cani ebbi risultati negativi, anche dando preventivamente il percarbonato per via ipodermica e dopo il sale di stricnina per bocca alla dose di mgr. 1 per kgr. Non potei però moltiplicare le ricerche.

Nei conigli, dando prima il percarbonato per via ipodermica e poscia il sale di stricnina per bocca, non ebbi alcun fenomeno di avvelenamento quando la prima sostanza venne usata nella proporzione di gr. 0,20 per ogni mgr. della seconda, e la dose di questa fu di soli gr. 0,009 per kgr. di peso. Con la stessa proporzione di percarbonato e gr. 0,002 per kgr. di peso di sale stricnico, osservai avvelenamento piuttosto grave, dal quale però il coniglio si riebbe. Anche qui non mi fu dato seguire più attentamente lo studio, per cui stimo inutile soffermarmi più oltre sull'argomento.

In deffinitiva risulta dal complesso delle esperienze che anche il percarbonato di sodio spiega azione antidotica (considerando questa tanto dal punto di vista dell'antidotismo diretto, che da quello riguardante l'influenza come controveleno fisiologico), più o meno efficace secondo la natura delle sostanze tossiche e la specie degli animali.

Come conclusione generale credo di potere affermare che i risultati delle presenti ricerche sono una conferma, di non trascurabile interesse, delle deduzioni alle quali venni nel lavoro precedente.

Spero fra non molto di presentare altre ricerche che valgano a dimostrare sempre meglio l'efficacia dell'ossigeno attivo come antidoto e controveleno fisiologico.

Palermo, Gennaio 1904.

Sur le sort de l'alcool trichlorisopropylique dans l'organisme

PAR

LE Dr E. IMPENS.

La substitution d'éléments halogénés à un ou plusieurs atomes d'hydrogène, rend les alcools sensiblement plus résistants à l'oxydation. L'organisme ne parvenant que difficilement à se préserver de leur action nocive par la destruction de leur molécule, les transforme en combinaisons inoffensives, en les conjugant avec l'acide glycuronique. Il se débarrasse des aldéhydes halogénés d'une manière analogue; mais comme il ne peut les conjuguer directement, il les réduit d'abord à l'état d'alcools correspondants.

L'hydrate de chloral, par exemple, est transformé en alcool trichloréthylique et puis éliminé par les urines, combiné avec l'acide glycuronique sous forme d'acide urochloralique, ainsi que Külz l'a démontré.

L'alcool trichlorisopropylique, dont j'ai fait connaitre récemment les propriétés somnifères intéressantes et la valeur thérapeutique (Therap. Monatsh. 1903, fasc. 9 et 10) ne fait pas exception à cette règle.

En effet l'urine d'un animal auquel on a administré de ce produit, réduit énergiquement la liqueur de Fehling et dévie la lumière polarisée à gauche. Il n'est pas probable toutefois que la totalité de l'alcool ingéré soit conjuguée avec l'acide glycuronique. Une certaine quantité est vraisemblablement détruite dans l'organisme.

L'expérience suivante tend à le prouver. Les urines d'un lapin ayant reçu per os 1,23 gr. d'alcool trichlorisopropylique, furent recueillies pendant 2 jours et demi, débarrassées des chlorures inorganiques par précipitation par le nitrate d'argent en présence d'acide nitrique, puis alcalinisées avec de la baryte caustique et bouillies 24 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Le chlore organique, mis en liberté de cette façon, fut précipité à son tour par le nitrate d'argent, après acidification par l'acide nitrique, et dosé sous forme de chlorure d'argent.



L'alcool trichlorisopropylique ingéré contenait 0,801 gr. de chlore; dans les urines je retrouvai 0,507 gr. de chlore organique; environ 60 % du produit avaient donc passé par le rein.

Le reste devait avoir été oxydé, après déplacement des atomes de chlore; car on ne peut admettre qu'il ait été éliminé par la voie respiratoire, attendu que l'air expiré ne présente jamais que des traces impondérables d'alcool trichlorisopropylique, ni qu'il soit resté en dépôt dans l'organisme, puisque deux jours et demi après l'administration, les urines ne contenaient plus de substance réduisant la liqueur de Fehling.

L'alcool trichlorisopropylique se combine-t-il avec l'acide glycuronique sans subir de modification?

Pour élucider cette question il fallait isoler des urines le produit de cette combinaison. La préparation ne fut pas facile, et ce ne fut qu'après de nombreux essais que je parvins à obtenir un sel assez pur pour pouvoir être analysé.

Je suivis d'abord le procédé indiqué par Külz pour isoler l'acide urochloralique. Les urines d'un chien ayant ingéré 24 gr. d'alcool trichlorisopropylique en 5 jours, furent réunies, neutralisées et évaporées au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. Le résidu fut acidifié par de l'acide sulfurique dilué et extrait à 4 reprises différentes par chaque fois 600 c.c. d'un mélange d'une partie d'alcool et de 2 parties d'éther. Les extraits éthéro-alcooliques réunis furent neutralisés par la baryte caustique, après que l'éther eut été chassé; puis la liqueur fut filtrée et concentrée au bain-marie. Lorsque tout l'alcool fut évaporé, le résidu fut additionné d'acétate neutre de plomb. Le précipité formé ne contenait aucune substance réduisant la liqueur de Fehling. Le filtrat fut traité par l'acétate basique de plomb. Le précipité volumineux des sels basiques de plomb fut réuni soigneusement sur un filtre et lavé à l'eau distillée. Puis il fut décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le filtrat clair et peu coloré obtenu après séparation du sulfure de plomb, fut neutralisé par la baryte caustique et réduit à un petit volume au bain-marie. Les sels de baryum furent alors transformés en sels de sodium par addition de sulfate de sodium, puis la solution fut débarrassée du sulfate de baryum par filtration et évaporée à sec. Le résidu fut repris par de l'alcool à froid et la solution alcoolique fut précipitée par l'éther en excès. Cette opération fut répétée à trois reprises; mais le précipité obtenu resta toujours sirupeux, au lieu de cristalliser comme le fait l'urochloralate de sodium.

Le précipité sirupeux fut alors séché dans le vide sur l'acide sulfurique, repris par de l'alcool absolu et enfin reprécipité par l'éther de pétrole. De

cette façon j'obtins un produit solide, blanc, floconneux, assez peu soluble dans l'alcool absolu à froid, plus soluble dans ce milieu à chaud. Les solutions alcooliques concentrées chaudes laissèrent déposer à froid le sel de sodium de l'acide trichlorisopropylglycuronique, sous forme de petits cristaux incolores très déliquescents.

Pour pouvoir analyser ce sel il fallut le sécher 4 jours durant à 100 degrés dans l'appareil de MEYER.

Afin de doser le chlore, je décomposai une certaine quantité du produit par la baryte caustique, à l'ébullition au réfrigérant ascendant, et précipitai le chlorure de baryum formé par le nitrate d'argent en présence d'acide nitrique. 0,5451 gr. du sel de sodium me donnèrent ainsi 0,6488 gr. de chlorure d'argent; théoriquement il en aurait fallu 0,6491 gr., le poids moléculaire du trichlorisopropylglycuronate de sodium étant de 361,5. L'erreur était donc faible et ne comportait que 0,05 °/₀.

Le sel de sodium étant peu maniable à cause de son hygroscopicité, j'essayai de préparer le sel de baryum. Dans ce but, le filtrat du sulfure de plomb, obtenu comme je l'ai indiqué plus haut, et neutralisé par de la baryte caustique, fut évaporé à sec et repris par de l'alcool bouillant. La solution claire fut précipitée par de l'éther en grand excès; le précipité, après avoir été séché plusieurs jours dans le vide sur de l'acide sulfurique, fut redissous dans de l'alcool à froid. Par addition d'éther de pétrole à cette solution incolore j'obtins enfin le sel de baryum dans un état de pureté suffisant pour l'analyse. C'etait une poudre blanche, amorphe, peu hygroscopique.

0,7340 gr. de ce sel, séché à 100 degrés dans l'appareil de MEYER, me donnèrent à l'analyse 0,7772 gr. de chlorure d'argent. Le poids moléculaire du sel de baryum est de 407; théoriquement il aurait fallu trouver 0,7763 gr. de chlorure d'argent. L'erreur n'était donc que de 0,11 °/₀ et était probablement due à la présence de traces de chlore inorganique.

Les résultats concordants de ces deux dosages suffisaient à élucider la constitution de l'acide trichlorisopropylglycuronique. Il est bien évident que l'alcool chloré dont nous nous occupons se combine dans l'organisme à l'acide glycuronique sans subir aucune altération.

Je tenais toutefois à obtenir un sel nettement cristallisé et non hygroscopique. Pour arriver à cette fin j'opérai comme suit :

Les urines de deux chiens ayant reçu ensemble 60 gr. d'alcool trichlorisopropyliqne, furent réunies et traitées par la mixture barytique (mélange de solution de chlorure de baryum et d'eau de baryte concentrée). Après séparation du précipité obtenu, le filtrat fut neutralisé par l'acide



sulfurique et réduit à un faible volume au bain-marie. Le résidu de l'évaporation fut débarrassé par filtration du sulfate de baryte formé et additionné d'acétate neutre de plomb. Le filtrat limpide et passablement décoloré déjà, fut traité ensuite par l'acétate basique de plomb. Le précipité obtenu, séparé à la trompe et lavé avec beaucoup d'eau distillée, fut décomposé par l'acide sulfurique dilué. Le filtrat du sulfate de plomb fut soumis à l'action de l'hydrogène sulfuré afin d'éloigner les dernières traces de plomb. Après filtration la liqueur fut neutralisée par de l'oxyde de zinc. L'excès d'oxyde de zinc fut séparé par filtration ; le filtrat fut évaporé à sec, le résidu repris par de l'alcool à froid. La solution alcoolique laissa à l'évaporation un résidu sipureux peu soluble dans l'eau. Il fut traité à plusieurs reprises par de l'eau bouillante. Les solutions aqueuses ainsi obtenues, déposèrent à l'évaporation le sel de zinc de l'acide trichloriso-propylglycuronique, sous forme de paillettes cristallines blanches qu'il fut facile de purifier par recristallisation. Le sel de zinc, à l'inverse des sels de sodium et de baryum, est assez peu soluble dans l'eau et n'est pas du tout hygroscopique.

A l'analyse 0,5554 gr. de ce sel me donnèrent 0,6438 gr. de chlorure d'argent; la quantité théorique que j'aurais dû trouver était de 0,6444, le poids moléculaire du sel de zinc étant de 371.

L'erreur n'était donc que de 0,09 °/₀.

En partant du sel de zinc il me fut aisé de préparer l'acide glycuronique lui-même. Le sel fut suspendu dans l'eau distillée et soumis à l'action de l'hydrogène sulfuré. La solution incolore, séparée par filtration du sulfure de zinc, fut évaporée à sec et j'obtins ainsi l'acide trichloriso-propylique sous forme d'une masse cristalline, très hygroscopique, fondant vers 135°, en se décomposant partiellement. (Après un séjour de 7 mois dans le dessiccateur, le point de fusion fut trouvé à 140°.)

3,8411 gr. de cet acide furent employés pour le dosage du chlore; je trouvai 4,8660 gr. de chlorure d'argent au lieu de 4,8706 indiqués par le calcul, soit une erreur de 0,09 °/₀.

Les solutions aqueuses de l'acide trichlorisopropylglycuronique dévient à gauche la lumière polarisée et réduisent à l'ébullition directement la liqueur de FEHLING sans qu'il soit nécessaire de libérer l'acide glycuronique au préalable, par l'action hydrolysante d'un acide minéral.

En distillant une solution aqueuse de trichlorisopropylglycuronate de zinc avec de l'acide sulfurique dilué, j'obtins une liqueur ayant l'odeur aromatique, caractéristique de l'alcool trichlorisopropylique. Tandis que cette liqueur ne donnait avec le nitrate d'argent directement aucun précipité,

elle donna avec ce réactif, après ébullition préalable avec la baryte caustique, un volumineux précipité de chlorure d'argent, insoluble dans l'acide nitrique.

Il était donc probable qu'elle contenait l'alcool trichlorisopropylique séparé par hydrolyse de l'acide glycuronique. Pour isoler l'alcool et être à même de le caractériser, j'épuisai la liqueur par une quantité d'éther aussi faible que possible; l'éther évaporé à froid laissa une huile qui cristallisa immédiatement au contact d'un mélange réfrigérant. Les cristaux ainsi obtenus avaient tous les caractères de ceux de l'alcool trichlorisopropylique.

Je crois avoir prouvé par les diverses expériences que je viens de relater, que l'alcool trichlorisopropylique se combine dans l'organisme sans aucune modification à l'acide glycuronique et est éliminé par les urines en majeure partie sous forme d'acide glycuronique conjugué.

Elberfeld, 8 février 1904.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.
(DIRECTEUR : PROF. HENRIJEAN.)

Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline

PAR

LE Dr V. NEUJEAN.

Introduction.

Nous devons aux travaux d'OLIVER et SCHAEFER (1), de CYBULSKI (2) et SZYMONOWICZ (3) la connaissance des effets circulatoires des extraits de glande surrénale. L'action hypertensive de ceux-ci, d'origine exclusivement périphérique pour les premiers auteurs, ainsi que pour FRÄNKEL (4), VELICH (5), BIEDL (6) et GOTTLIEB (7), serait au contraire d'origine centrale pour CYBULSKI, SZYMONOWICZ, CYON (8) et BORUTTAU (9). La première théorie a été récemment encore soutenue par LIVON (10). L'action des extraits capsulaires sur les vaisseaux cérébraux est restée, jusqu'à présent, controversée. Nous y reviendrons dans le cours de notre travail. Les phénomènes produits du côté du cœur ont fait, pour leur part, l'objet de nombreuses recherches. Alors que OLIVER et SCHAEFER, CYBULSKI, CYON, BIEDL et REINER (11), GOURFEIN (12), AMBERG (13), font intervenir une excitation du centre du pneumogastrique.

SZYMONOWICZ, VELICH (14) admettent une excitation consécutive des accélérateurs et même des ganglions intracardiaques eux-mêmes. L'action tonicardiaque est actuellement bien établie par GOTTLIEB, CLOPATT (15), CRILE VON FÜRTH (16), HEDROM (17), CLEGHORN (18) qui ont pu grâce à l'adrénaline ranimer des animaux intoxiqués par le chloral, le chloroforme, asphyxiés, électrocutés.



Du côté de la respiration, tous les auteurs ont constaté dans l'intoxication par l'extrait capsulaire, une dyspnée progressive suivie d'arrêt définitif de la respiration avant l'arrêt du cœur [Foa et Pellacani (19), Garnieri et Marino Zucco (20), Gluzinski (21), Tizzoni (22), Alezaïs et Arnaud (23)]. Avec des doses physiologiques, on obtient, d'autre part, une diminution d'amplitude des mouvements respiratoires [Cybulski, Boruttau, Lépine (24)], et, comme nous le verrons plus loin, une véritable apnée, nous aurons l'occasion de reprendre tous ces phénomènes dans le cours de nos recherches.

Mais avant d'exposer celles-ci en détail, il nous faut dire quelques mots du principe actif des extraits de glande surrénale.

Lors de la découverte par Oliver et Schaefer, Cybulski et Szymonowicz de l'action hypertensive des extraits de capsules surrénales, on n'ignorait pas l'existence dans ces organes d'une substance particulière; on n'en connaissait seulement que quelques propriétés chimiques et sa vive toxicité.

Déjà en 1856, Vulpian (25) constata que sur la surface de section d'une capsule surrénale, la substance médullaire prend sous l'influence du perchlorure de fer une coloration verte qui va en s'accentuant lentement. L'eau iodée produisit, dans les mêmes conditions, une teinte rose-carmin. Les solutions alcooliques ou aqueuses d'extrait capsulaire présentèrent des réactions identiques. La présence exclusive de la substance particulière qui jouit de ces propriétés dans les capsules et dans le sang de la veine capsulaire, amenèrent l'auteur à la considérer comme un produit de secrétion spécifique des capsules.

Ces observations furent confirmées l'année suivante par Virchow (26) et en 1866 par Arnold (27) qui établit de nouvelles propriétés du chromogéne surrénal, notamment son insolubilité dans l'éther et sa précipitation par l'acétate de Pb en présence d'ammoniaque.

Krukenberg (28) en 1885, conclut à l'existence, dans les capsules surrénales, de plusieurs chromogènes et identifia avec la pyrocatéchine celui qui donne avec la perchlorure de fer, la coloration verte caractéristique.

Guarnieri et Marino Zucco, dans leurs recherches sur la toxicité des extraits capsulaires en se basant sur la présence dans les capsules surrénales de neurine et d'acide phosphorique, admirent que la substance active et toxique de ces organes est un sel (probablement un phosphate) de neurine.

Oliver et Schaefer, tout en avouant leur ignorance sur la nature

chimique de la substance qui produit l'hypertension, prouvèrent toutefois qu'il ne peut s'agir de la neurine. Celle-ci, en effet, en injection intraveineuse, fournit un tracé qui n'est nullement comparable aux tracés obtenus avec l'extrait capsulaire. On y remarque toujours une hypotension primitive, puis une très légère hausse de pression à laquelle fait rapidement suite une dépression permanente.

CERVELLO (29), cependant, a obtenu avec la neurine des hausses de pression considérables; mais comme le font justement remarquer les auteurs anglais, CERVELLO a eu recours à des doses massives de neurine qui ne peuvent être comparées aux doses minimes d'extrait capsulaire, nécessaires pour obtenir le même effet. D'ailleurs, la quantité de neurine contenue dans la dose d'extrait capsulaire nécessaire pour obtenir l'hypertension, ne peut être que tout à fait insignifiante.

Les recherches ultérieures, faites dans le but de déterminer et d'isoler le principe actif des capsules surrénales, furent très nombreuses.

En 1896, FRAENKEL (30) obtint, en traitant une solution alcoolique d'extrait surrénal par l'acétone et en précipitant le filtrat par l'éther, un produit sirupeux présentant les propriétés hypertensives caractéristiques de l'extrait et qu'il appela sphigmogénine. Cette substance, tout en étant un corps voisin de la pyrocatéchine, s'en différencie cependant en ce qu'elle se colore en rouge avec l'eau de chaux et en ce qu'elle ne réduit pas l'oxyde de Cu en solution alcaline.

Un peu plus tard, MUHLMANN (31) obtint la pyrocatéchine en traitant un extrait capsulaire par la chaleur et l'acide chlorhydrique. Il en conclut que le principe actif des capsules surrénales est un corps très voisin de la pyrocatéchine.

Cependant, les recherches de BORUTTAU et de LANGLOIS montrèrent que le principe actif des capsules et la pyrocatéchine ne peuvent être identifiés. Le premier auteur, en effet, insista spécialement sur la plus grande toxicité de la pyrocatéchine et sur les convulsions musculaires et respiratoires que produit l'injection intraveineuse de ce corps.

Les tracés de LANGLOIS sont, sous ce rapport, des plus démonstratifs. Une dose de pyrocatéchine certainement supérieure à celle qui pourrait être contenue dans une même dose d'extrait ne produit, outre les convulsions musculaires et respiratoires, qu'une hypertension très légère.

Les travaux de MOORE (32) ont d'ailleurs démontré que le principe hypertensif des capsules et le chromogène, qui donne la coloration verte avec du perchlorure de fer, sont deux groupements moléculaires parfaitement distincts.



Abel (33), après une longue série de recherches, prétendit avoir isolé la substance active des capsules surrénales. Celle-ci serait une base instable, ayant pour formule $C_{17}H_{15}NO_4$. Ce corps peut être isolé de l'extrait aqueux de la glande à l'état de combinaison benzoylée, et, régénéré de cette combinaison, il peut se conserver à l'état libre. L'auteur affirme la nature alcaloïdique de la substance qu'il a préparée, et la présence dans sa molécule, d'un noyau pyrolique. Cette substance, à laquelle Abel a donné le nom d'épinéphrine, jouit de toutes les propriétés sphygmogénétiques des extraits capsulaires et passe dans l'urine à l'état d'uroérythrine colorant en rose les sédiments uratiques. D'autre part, O. von Fürth prétendit, à son tour, avoir isolé le principe actif des glandes surrénales. Cette substance, nommée par l'auteur suprarénine aurait, d'après l'analyse, pour formule $C_5H_7NO_2$ ou $C_5H_9NO_4$ et serait une di- ou -tétra hydro-oxypyridine, en somme, un corps très voisin de la pipéridine ou hexahydro-oxypyridine.

De fait, les recherches de Boruttau et de Velich, ont montré l'analogie d'action physiologique de la pipéridine et de l'extrait capsulaire. Il existe cependant encore entre les deux substances, des différences très nettes, dont la plus importante consiste en une action diamétralement opposée sur la respiration.

Il ne semble pas cependant que les corps isolés par Abel et von Fürth, représentent bien le principe actif des glandes dans toute sa pureté.

Ces auteurs, en effet, ne sont pas parvenus à obtenir leur principe actif à l'état cristallin et, d'autre part, Moore et Purinton (34), en employant un procédé d'extraction aussi simple que possible (Ebullition de l'extrait aqueux acidulé pour éliminer les substances albuminoïdes, et précipitation des impuretés par l'acétate de Pb) ont obtenu une substance amorphe qui, à la dose de 7/1000 de milligr., est suffisante pour élever la pression artérielle, alors que l'épinéphrine et la suprarénine ne donnent le même effet physiologique qu'à des doses beaucoup plus fortes.

L'adrénaline et ses sels préparés par Takamine, d'une pureté chimique, que montre la cristallisation, possèdent, à des doses infinitésimales, toutes les propriétés caractéristiques des extraits capsulaires.

Le chlorhydrate d'adrénaline, à la dose de 10/1000 de milligr. par kilogr. d'animal, élève chez le chien la tension artérielle de 14 millimètres de Hg.

Nous nous sommes, dans nos recherches, servi soit de la solution commerciale au millième de chlorhydrate d'adrénaline, soit de l'adrénaline basique et cristallisée que nous dissolvions dans la proportion de 1 pour 1000

avec addition d'une goutte de HCl du commerce, nécessaire pour obtenir la dissolution parfaite.

Ces solutions étaient, pour les expériences, diluées avec la solution physiologique de chlorure sodique à 7 ‰, dans le but d'obtenir une solution de chlorhydrate d'adrénaline au dix millième.

De l'exposé historique que nous avons fait, il ressort que la plupart des phénomènes circulatoires et respiratoires, produits par administration intraveineuse de principe actif de capsules surrénales, sont loin d'être élucidés.

Nous avons, dans ce travail, entrepris de résoudre les questions restées obscures ou sur l'interprétation desquelles les auteurs ne sont pas d'accord.

I. Action de l'adrénaline sur la circulation générale.

Analysons d'abord les phénomènes graphiques observés chez un chien à la suite d'une injection intraveineuse de chlorhydrate d'adrénaline.

Expérience I. — Tableau I.

Chien de 6 kilogr. anesthésié par un centigr. de morphine par kilogramme.

Pression sanguine mesurée dans la carotide gauche reliée au kymographe de LUDWIG. Canule dans la veine jugulaire droite. Pneumographe de KNOLL. Temps en secondes.

La pression moyenne, le nombre de pulsations et des respirations sont dans ce tableau notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	141	11	3
Injection dans la jugulaire droite de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000	138	11	3
	165	10	3
	199	9	9
	201	9	3
	203	10	3
	202	10	2
	203	11	3
	202	13	3
	198	12	2
	201	14	3
	203	16	4
	204	17	3
	199	16	3
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 40 secondes.			
	186	19	4
	183	19	3
	175	20	3



Observations	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 30 secondes.			
	141	22	3
	139	22	4
	134	22	3
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 1 minute.			
	115	23	3
	120	23	3
	123	24	3
A partir de la 3e sec., excitation du vague droit dans la continuité pendant 3 sec.	112	20	9
	136	12	3
A partir de la 2e sec., excitation du vague droit dans la continuité pend. 10 sec.	98	10	3
	87	16	2
	137	20	1
	143	19	3
	139	19	3
A partir de la 8e sec., excitation du vague gauche dans la continuité durant 9 sec.	139	22	3
	99	10	7
	124	18	3
	140	17	3
	142	16	2
	141	15	3
	140	17	3

La pression sanguine nous intéressera seule dans ce tableau. Nous voyons que quelques secondes après la fin de l'injection d'adrénaline la pression sanguine commence à monter brusquement pour atteindre en une minute environ son maximum dépassant ici de 62 millimètres de Hg. la pression initiale.

Cette hypertension se maintient pendant 80 secondes environ, puis fait place à un retour insensible vers la normale.

Ce tracé est absolument identique à ceux publiés par tous les auteurs qui se sont occupés de l'action vasculaire d'adrénaline ou des extraits capsulaires.

Nous insisterons cependant sur l'hypotension qui suit toujours l'hypertension initiale. La pression sanguine, en effet, revenue à la normale, continue sa descente et tombe dans notre cas jusqu'à 115 millim. de Hg soit 26 millimètres sous la normale pour revenir ensuite au niveau initial.

Le même tableau se reproduit avec des doses infinitésimales d'adrénaline.

TAKAMINE avait obtenu avec une dose de 10 millièmes de milligramme par kilogramme de chien une hausse de pression sanguine de 14 millim. de Hg.



Nous avons fait plusieurs expériences au moyen de doses minimes d'adrénaline et nous donnons ci-dessous un tableau montrant que cette substance semblerait encore plus active que TAKAMINE ne l'admet.

Expérience II.

Chien de 6 kilogr. Morphine 5 centigr. Pression carotidienne droite. Canule dans la jugulaire gauche. Pneumographe de KNOLL.

Pressions et pouls notés de 10 en 10 secondes. Injection de 3 c.c. de solution d'adrénaline à 1 pour 100.000, soit 5 millièmes de milligramme par kilogr. d'animal.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	124	25
Injection. Durée : 9 secondes.	129	26
	149	19
	138	18
	140	25
	129	28
	119	28
	113	28
	107	26
	107	26
	98	26
	98	26
	100	26
	101	27
	102	25
	106	25
	109	27
	111	26
Arrêt de l'appareil enregistreur pendant 30 secondes.		
	120	27
	120	27
Arrêt de l'appareil enregistreur pendant 30 secondes.		
	123	25
	124	25
	123	25

Dans cette expérience une dose de 5 millièmes de milligr. par kilogr. d'animal a élevé la tension sanguine de 23 millimètres de Hg.

Il est intéressant de remarquer que l'hypotension consécutive est également très notable et que sa durée est beaucoup plus marquée que la durée de l'hypertension. Ce fait tendrait à prouver que l'excitation de l'appareil vaso-constricteur si faible soit-elle est suivie de sa paralysie maximale ou à peu près.

Les tracés volumétriques d'organes, publiés par OLIVER et SCHAEFER et



l'action anémiante constatable de visu des applications locales d'adrénaline ne peuvent laisser aucun doute sur la cause de l'hypertension. Il s'agit d'une vaso-constriction intense générale dans le cas d'injection intraveineuse et limitée au point d'application dans le cas de badigeonnage local.

Il ne peut être question de contester l'action périphérique de l'extrait capsulaire et de l'adrénaline. Les résultats obtenus par application locale de la substance en font foi. CYBULSKI et SZYMONOWICZ qui n'ont plus constaté d'hypertension aprés section de la moelle ont certainement été induits en erreur par l'état de shock traumatique provoqué par la préparation de l'animal en expérience.

Nous avons pratiqué plusieurs injections intraveineuses d'adrénaline chez des chiens à moelle cervicale sectionnée à différents niveaux et toujours nous avons noté une très forte hypertension. Le tableau ci-dessous et le graphique auquel il correspond sont d'ailleurs à cet égard des plus démonstratifs.

Expérience III. — Tableau III. — Graphique III.

Chien de 12 kilogr. Anesthésié par 10 centigr. de morphine et le chloroforme. Section de la moelle au niveau de la 5e vertèbre cervicale. Respiration artificielle non inscrite.

Avant l'injection la pression carotidienne gauche est de 59 millimètres de Hg, le nombre de pulsations en 20 secondes de 24.

On injecte dans la jugulaire droite 10 c.c. d'une solution d'adrénaline au dix millième. Durée de l'injection 41 secondes.

Le tableau donne les variations de pression et de pouls de 20 en 20 secondes.

Pression en millim. de Hg.	Pouls en 20 secondes
125	14
160	12
171	13
177	13
181	14
190	14
182	15
170	17
160	18
162	18
153	16
150	19
132	20
137	20
126	26
120	33
100	36

Ce graphique n'a pas été continué jusqu'à production d'une hypotension après le retour de la pression à la normale.

Cette hypotension existe cependant également chez les animaux à moelle sectionnée comme le montrent le tableau IX et le graphique IX auquel il correspond.

Ce fait prouve qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer, comme CYON, une paralysie du centre vaso-moteur, pour expliquer l'hypotension suivant chez un animal à moelle cervicale intacte la hausse de pression produite par injection intraveineuse d'adrénaline.

Le mésentère de la grenouille sur lequel on dépose une goutte de solution d'adrénaline montre toujours après la vaso-constriction initiale, une vaso-dilatation très accusée et très longue; d'autre part, les hémorragies secondaires constituent un des grands inconvénients des applications locales d'adrénaline utilisées dans un but thérapeutique.

Dans ces cas, comme dans le cas de section préalable de la moelle, il ne peut naturellement être question pour expliquer la vaso-dilatation secondaire, ni d'une fatigue du centre vaso-constricteur, ni d'une excitation du centre vaso-dilatateur; il ne peut s'agir que d'une paralysie vasculaire d'origine purement périphérique.

La question de savoir si oui ou non le centre vaso-moteur intervient dans la production de la hausse de pression amenée par l'adrénaline, est intimement liée aux phénomènes vasculaires dont le cerveau est le siège sous l'influence d'une injection de principe capsulaire.

N'oublions pas, en effet, que le degré d'anémie ou d'hypérémie cérébrales provoque des différences notables dans la façon d'agir de tous les centres, vaso-moteur-modérateur et respiratoire de la moelle allongée.

La question de l'action cérébrale de l'adrénaline sera plus loin longuement discutée et, à ce propos, nous aurons l'occasion de donner notre avis sur la façon de se comporter du centre vaso-moteur.

L'examen du tableau I rend également compte du ralentissement du pouls survenant au début de la hausse de pression sanguine. Ce phénomène est absolument constant et d'ordinaire beaucoup plus prononcé que ce tableau ne l'indique.

Le graphique résumé dans le tableau IV est, à cet égard, beaucoup plus démonstratif.

Expérience IV. — Tableau IV. — Graphique IV.

Chien de 8 kilogr., anesthésié par 8 centigr. de morphine. Pression carotidienne gauche. Canule placée dans la veine jugulaire droite et reliée à une burette graduée. Respiration non inscrite.

Pression et nombre de pulsations notés de 10 en 10 secondes.



	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	141	47
A partir de la 4e seconde, injection dans la jugulaire droite de 5 c.c. d'adrenaline à 1/10.000. Durée de l'inj., 11 sec.	167	41
	174	10
	182	7
	198	16
	196	20
	194	18
	186	21
	194	15
	165	14
	155	22
	151	31
	137	35
	122	41

Ce ralentissement du pouls se produit également après injection de très minimes doses d'adrénaline comme le montre l'expérience II.

L'excitation du vague faite dans la continuité au moment de la production du ralentissement des contractions cardiaques augmente encore la bradycardie comme en fait foi le tableau ci-dessous.

Expérience V. — Tableau V. — Graphique V.

Chien de 5 kilogr. Morphine 5 centigr. Pression carotidienne gauche. Canule dans la jugulaire droite. Pneumographe de Knoll.

Pression, pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	99	29	4
Injection de 5 c.c. d'adrénaline 1/10.000 Durée de l'injection 6 secondes	109	27	4
	162	20	2
A partir de la 5e sec., excitation du vague dans la continuité pendant 19 secondes.	191	21	3
	162	14	6
	131	11	2
	179	18	2
	172	18	2
	165	20	2
	161	22	2
	154	23	2

Dans ce cas, nous ne faisons qu'augmenter l'excitation du vague amenée par l'injection d'adrénaline. Il est incontestable que le noyau bulbaire du vague est influencé, soit directement soit indirectement par le principe actif de la glande surrénale.

Les auteurs cependant, d'après l'exposé historique que nous avons

fait, ne sont pas d'accord sur le mécanisme intime de cette excitation du pneumogastrique. Ici encore, c'est la connaissance des phénomènes qui se passent du côté du cerveau qui peut seule résoudre la question et nous abandonnerons ce sujet, quitte à le reprendre in extenso dans le chapitre de notre travail traitant de l'action de l'adrénaline sur la circulation cérébrale.

Nous avons vu que tous les auteurs constatèrent, après section des vagues au cou, la disparition de ce ralentissement du pouls et la production d'emblée de la tachycardie qui, chez l'animal à pneumogastriques intacts suit toujours le ralentissement initial.

Nous ne pouvons nous ranger à cet avis et l'examen de tous nos graphiques, pris chez des chiens à pneumogastriques coupés, nous a montré que toujours cette accélération est précédée d'un ralentissement très peu prononcé et d'une durée très brève.

Expérience VI.

Chien de 7 3/4 kilogr. Morphine 5 centigr. Pneumogastriques coupés. Pression carotidienne gauche. Canule dans la jugulaire droite.

Pression, pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	115	29	2
A partir de la 4e sec., injection (jugulaire) de 10 c.c. d'adrénaline à 1/10.000. Durée de l'injection 9 secondes.	121	27	2
	190	28	2
	249	30	1
	254	30	2
	255	32	2
	254	32	2
	253	31	2
	250	29	1
	244	29	1
	241	29	2
A partir de la 6e sec., excitation du bout central du vague pendant 17 secondes.	234	30	2
	220	31	2
	202	32	5
	189	32	6
	179	31	3
	161	31	2

Ici le ralentissement est à peine accentué et d'une durée de 40 secondes, mais l'injection d'une plus grande quantité d'adrénaline, tout en rendant ce ralentissement plus accusé, en prolonge surtout la durée.



Expérience VII.

Chien de 4 kilogr., 200 gr., anesthésié par 3 centigr. de morphine.

Pression carotidienne gauche. Pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	101	26	2
Injection dans la jugulaire droite de 32 c.c. d'adrénaline à 1/10.000	102	25	2
	111	24	2
	135	21	2
	145	24	1
	180	23	1
	182	24	1
	185	24	1
	184	24	1
	185	23	2
	184	23	1
	183	24	1
	182	24	1
	183	25	1

Quelle est la cause de ce ralentissement du pouls survenant chez un chien à pneumogastriques coupés sous l'influence d'une injection intraveineuse d'adrénaline.

De nos recherches, nous avons conclu qu'il ne pouvait s'agir que d'une excitation des terminaisons intracardiaques du pneumogastrique.

La paralysie de ces terminaisons par l'atropine empêche, en effet, la production du ralentissement initial du pouls et provoque d'emblée une tachycardie très appréciable.

Expérience VIII.

Chien de 6 kilogr. Morphine 5 centigr. Section des pneumogastriques. Injection souscutanée de 1 centigr. de sulfate d'atropine.

Avant de faire l'injection d'adrénaline, on s'est assuré, comme le montre le graphique, que l'excitation du bout périphérique du vague par une série de chocs d'induction (bobines du chariot de DUBOIS-RAYMOND rapprochées au maximum) ne provoque plus de variations du côté du pouls.

Pression carotidienne gauche. Pneumographe de KNOLL.

OBSERVATIONS DE 10 EN 10 SECONDES	Pression en millim de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	152	32	1
Injection de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 dans la jugulaire droite.	168	33	0
	247	35	0
	302	36	0
	279	?	0
	271	36	1
	257	36	1
	249	38	1
	256	38	1
	242	38	1



Szymonowicz, avons-nous vu, avait déjà attiré l'attention sur la tachycardie suivant le ralentissement initial du pouls chez un animal à vagues intacts et s'établissant d'emblée après section des nerfs ou leur paralysie par l'atropine.

Nous venons de démontrer que nous ne pouvons admettre l'accélération d'emblée chez un chien à pneumogastriques sectionnés, celle-ci, d'après nos expériences, faisant suite à un ralentissement faible et de peu de durée mais constant.

Reste maintenant à expliquer cette accélération qui ne manque jamais et dont rendent compte tous nos tableaux d'expérience.

Chez l'animal à pneumogastriques intacts, on ne peut, en tous cas, admettre pour expliquer la tachycardie une paralysie du vague cardiaque succédant à l'excitation initiale. Ce qui le prouve, c'est qu'à ce moment la pression sanguine monte toujours à l'inspiration et descend à l'expiration ce qui dépend, chez le chien, de l'excitation du vague pendant l'expiration.

L'accélération persistant après section des vagues, ou paralysie de leurs terminaisons intracardiaques, on se voit bien forcé d'admettre une intervention du système accélérateur.

Cyon, avons-nous dit, admet une excitation du système accélérateur central et périphérique du cœur.

Nous pouvons, dès maintenant, affirmer que l'intervention des centres accélérateurs n'est, en tous cas, pas nécessaire pour produire la tachycardie.

Nous avons, en effet, observé comme Szymonowicz que chez l'animal à pneumogastriques et à moelle cervicale sectionnés l'accélération du pouls est très notable.

Expérience IX.

Chien de 6 kilogr. Morphine 6 centigr. Section de la moelle au niveau de la 6e vertèbre cervicale. Respiration artificielle non inscrite. Section des vagues au cou. Pression carotidienne gauche. Canule dans la veine jugulaire droite Temps en secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	47	8
A partir de la 1e seconde, injection de 2 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 dans la jugulaire. Durée 10 secondes.	45	9
	46	9
	78	11
	111	16
	135	20
	152	27
	170	25
	172	25
	155	26
	137	26

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes
	122	26
	111	22
	102	20
	89	19
	80	17
	74	15
	68	14
	63	13
	57	13
	57	12
	53	11
	53	11
	53	10
	50	11
	47	10
Arrêt de l'appareil enrégistreur pendant 15 secondes.	44	?

L'accélération considérable du pouls survenant à la suite d'une injection d'adrénaline chez un animal à moelle cervicale et à pneumogastriques sectionnés, prouve que l'appareil accélérateur du cœur lui-même intervient pour une large part dans la production de cette accélération.

Pour trancher la question de l'existence ou de l'absence de participation des centres accélérateurs dans la production de la tachycardie, des expériences dans lesquelles sont observées les variations du pouls survenant alors que la circulation cérébrale est seule intéressée par l'adrénaline, sont nécessaires et seront exposées au chapitre de l'action du principe actif des glandes surrénales sur les centres nerveux.

II. Action de l'adrénaline sur la circulation cérébrale.

Un des points les plus controversés, dans la littérature de l'action vasculaire de l'extrait de capsules surrénales, réside dans la façon dont se comportent les vaisseaux cérébraux sous l'influence de cette substance.

Bayliss et Hill (35) ne purent à la suite d'injection intraveineuse d'extrait capsulaire, obtenir une hausse de pression cérébrale due à une contraction évidente des vaisseaux cérébraux.

Spina (36) constata que sous l'influence de la substance active des capsules surrénales, le cerveau, observé directement après trépanation et enlèvement de la dure mère, rougit fortement, augmente de volume et est poussé à travers l'orifice de trépanation.

Ce phénomène, coïncidant avec une augmentation de la quantité de sang s'écoulant d'une veine cérébrale, amena l'auteur à admettre sous l'influence de l'extrait, une vaso-dilatation cérébrale.

PICK (37), cependant, prétendit que l'injection d'extrait diminue de moitié la vitesse du courant sanguin dans la veine jugulaire externe.

GERHARDT (38), comparant la pression veineuse dans le domaine de la veine cave supérieure et dans le territoire de la veine cave inférieure, constata que, sous l'influence de la suprarénine, la pression augmente dans la veine jugulaire commune et diminue dans le bout central de la veine rénale; parfois même, la hausse de pression dans la veine jugulaire durait plus longtemps que la hausse de pression artérielle.

L'auteur en conclut que les artères cérébrales ne prenant pas part à la vaso-constriction générale, elles déversent plus de sang dans le système veineux. La preuve d'une vaso-dilatation artérielle résiderait encore, pour cet auteur, dans le fait que la papille rétinienne rougit fortement sous l'influence d'une injection de suprarénine.

CYON, au contraire, admet que les vaisseaux cérébraux se comportent absolument comme les autres vaisseaux du corps. La dure mère, observée après trépanation, pâlit fortement sous l'influence de l'extrait. Quant à la hernie du cerveau, que SPINA a observée et qui n'est pas contestable, elle ne serait pas due d'après l'auteur à de l'hypérémie, mais à des déchirures vasculaires amenant des hémorragies dans la substance cérébrale. L'augmentation de volume du cerveau dépendrait uniquement de l'importance de cette hémorragie.

BIEDL et REINER admettent que les vaisseaux du cerveau se contractent d'abord puis se dilatent ensuite. Une injection d'extrait dans le bout périphérique de la carotide produit d'abord de la pâleur du cerveau, une hausse de pression dans le cercle artériel de WILLIS, une diminution et même une arrêt de l'écoulement du sang amené par les veines revenant du cerveau. Ces phénomènes, toutefois, ne persistent que quelques secondes, et, lorsque la pression générale est entreprise, des effets tout à fait inverses sont produits, la hausse de pression, dans le cercle artériel de WILLIS, augmentait cependant encore.

L'adrénaline injectée dans la circulation, produit effectivement du côté du cerveau, observé directement après trépanation et enlèvement de la dure mère, la rougeur et l'augmentation de volume signalées par SPINA. Nous nous sommes proposé dans la suite d'enregistrer graphiquement les variations de volume du cerveau. Nous nous sommes servi dans ce but du pléthysmographe cérébral employé par FRÉDÉRICQ (1) et relié soit à un

(1) FRÉDÉRICQ : *La pulsation cérébrale chez le chien*. Travaux du laboratoire de physiologie de l'Université de Liège. Tome 1er, 1890.



manomètre à eau muni d'un flotteur en stéarine analogue à celui dont s'est servi LAULANIÉ (Congrès de physiologie de Liège, 1892) soit dans quelques cas à un tambour à levier de MAREY très sensible.

Nous donnons ici l'analyse des phénomènes graphiques provoqués sous l'influence d'une injection intra-veineuse d'adrénaline chez un chien dont on enregistre la pression carotidienne gauche, la respiration au moyen de l'appareil de KNOLL et les variations de volume du cerveau au moyen de l'appareil de FRÉDÉRICQ, relié à un manomètre à eau.

Nous faisons remarquer que le zéro de la pression intracranienne est ici une ligne arbitraire et que par conséquent les chiffres qui figurent dans le tableau, dans la colonne des variations de pression intracérébrale ne sont que relatifs.

Expérience X.

Chien de 12 kilogr. Morphine 10 centigr. Chloroforme. Canule de FRANÇOIS FRANCK, dans le bout central de la carotide gauche.

Trépanation au niveau de la bosse pariétale droite.

Incision cruciale de la dure mère et resection des quatre lambeaux. Introduction dans l'orifice de trépanation de l'appareil de FRÉDÉRICQ que l'on remplit d'eau et qui est relié par l'intermédiaire d'un tube également rempli à un manomètre à eau muni d'un flotteur de stéarine. Pneumographe de KNOLL.

Pression sanguine, pouls, respirations et variations de volume ou cerveau notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes	Variation de pression intracérébrale
	139	13	2	154
	138	13	2	153
Injection de 10 c.c. d'adrénaline à 1/10.000	143	13	2	154
	152	6	2	163
	174	4	2	174
	160	3	1	179
Nous considérons comme zéro du manomètre inscrivant les variations de pression intracérébrale, le zéro du manomètre carotidien.	172	2	0	180
	170	2	0	181
	157	3	0	182
	158	3	1	183
(Les modifications de la pression cérébrale sont établies à partir de ce zéro arbitraire. Elles n'ont qu'une valeur comparative.)	156	3	1	183
	157	4	1	183
	157	4	1	183
	158	4	2	184
	155	5	2	184
	157	5	2	184
	162	5	2	183
	167	7	2	183
	158	7	2	183
	159	7	2	183



OBSERVATIONS	Pression en millim. de Hg.	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes	Variation de pression intracérébrale
	164	8	2	182
	166	9	2	174
	162	11	2	174
	163	12	2	172
	148	11	2	171
	151	11	2	169
	153	11	2	168
	155	13	2	164
	142	12	2	163
	143	13	2	163
	134	13	2	162
	135	14	2	162
	130	14	2	159
	131	15	2	159
	122	15	2	157
	121	16	2	157
	119	16	2	155
	118	17	2	155
	107	17	2	155
	105	18	2	154
	110	18	2	154
	113	19	3	154
	113	19	3	154
	114	20	3	154
	115	20	3	154
	115	20	3	154

Le tracé des variations de volume du cerveau rend incontestablement compte d'une augmentation de volume de cet organe que d'autres, avant nous, avaient constatée de visu. Un regard jeté sur le graphique permet de remarquer les relations manifestes qui existent entre la courbe de respiration et la courbe pléthysmographique du cerveau. La plume du manomètre cérébral commence à opérer son mouvement ascensionnel au moment où l'amplitude des mouvements respiratoires commence à dimininuer progressivement.

Les deux tracés continuant à marcher en sens inverse, le tracé des variations du volume cérébral devient sensiblement horizontal au moment où la plume du tambour à lévier relié au pneumographe inscrit une apnée complète d'abord suivie ensuite de mouvements respiratoires très lents et très superficiels.

A partir du moment où les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus marqués, la courbe pléthysmographique du cerveau commence

un mouvement de descente et son retour aux environs de la normale coïncide avec le rétablissement de la respiration normale.

Dans l'hypothèse d'une vaso-dilatation cérébrale telle que Spina l'admet, on peut se demander si l'apnée et la diminution d'amplitude des mouvements respiratoires coïncidant avec l'augmentation de volume du cerveau, ne sont pas dues à une richesse plus grande en oxygène, du sang baignant le centre respiratoire, cette suroxygénation étant produite par le fait qu'une plus grande quantité de sang artériel serait amenée au cerveau par la vaso-dilatation artérielle.

Il se produirait en somme, sous l'influence de l'adrénaline, mais d'une façon plus prononcée, les variations respiratoires que Colson (1) a observées après occlusion de l'aorte thoracique chez le chien.

Cet auteur a montré, en effet, que lors de chaque obstruction aortique, il se produit une tendance à l'apnée explicable par le fait que la grande masse de sang artérialisé refoulée brusquement dans l'avant-train de l'animal augmente la quantité d'oxygène de la moelle allongée d'où diminution d'activité du centre respiratoire.

Si l'apnée adrénalinique est bien due à une diminution d'activité du centre respiratoire, amenée par une vaso-dilatation artérielle du cerveau, il est évident que la production d'une anémie cérébrale pendant cette apnée doit immédiatement mettre fin à celle-ci. Cette anémie cérébrale est facile à réaliser chez le chien. Le cerveau reçoit son sang sinon en totalité au moins en grande partie, par les artères vertébrales et les carotides et l'occlusion de ces quatre vaisseaux devra naturellement provoquer une anémie cérébrale des plus accentuées.

Examinons ce que l'anémie cérébrale provoquée par ligature des carotides et des vertébrales produit chez un chien normal du côté du centre respiratoire spécialement.

Un point délicat dans la préparation de l'expérience réside dans la difficulté de passer sous les vertébrales des fils qui, soulevés, obtureront complètement les vaisseaux. Pour atteindre les vertébrales, nous opérons de la façon suivante. L'animal est fixé sur le dos dans la gouttière d'opération, les membres antérieurs bien étendus et fixés le long de la paroi thoracique latérale.

Après avoir fait au cou une incision sur la ligne médiane, on reconnait l'interstice entre les muscles sterno-mastoïdien et sterno-hyoïdien. On

(1) Colson : *Recherches sur l'occlusion de l'aorte thoracique.* Travaux du laboratoire de physiologie de Liège. 1890, tome 3.



introduit alors le doigt dans la partie inférieure de cette interstice et l'on chemine le long de la trachée jusqu'au bord interne de la première côte. On cherche alors l'apophyse transverse de la 7e vertèbre cervicale reconnaissable à son tubercule saillant.

Le long de la colonne vertébrale et dans l'espace compris entre le bord interne de la première côte et cette apophyse transverse on sent très bien battre l'artère et on peut, au moyen de l'instrument de DECHAMPS, passer sous elle une ligature d'attente.

Les trois fils passés sous la carotide qui ne sert pas à mesurer la pression et sous les vertébrales sont reliés ensemble et peuvent à un moment donné, soigneusement noté être soulevés de façon à interrompre complètement l'afflux du sang artériel vers le cerveau.

Le tableau qui suit rend compte des phénomènes que provoque chez un chien l'anémie cérébrale obtenue par occlusion des artères carotides et des vertébrales.

Expérience XI.

Chien de 6 kilogr. Morphine 5 centigr. Chloroforme. On place un fil d'attente sous les vertébrales et la carotide droite. Des canules de FRANÇOIS FRANCK dans le bout central et le bout périphérique de la carotide gauche. Pneumographe de KNOLL. Temps en secondes.

Pressions carotidiennes centrale et périphérique. Pouls et respiration notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression générale en millim. de Hg	Pression du cercle artériel de WILLIS en millim. de Hg	Pouls en 10 sec.	Respiration en 10 sec.
	137	54	19	2
A partir de la 5e sec., occlusion de la carotide droite et des vertébrales.	140	46	18	2
	142	37	18	3
	147	34	20	6
A partir de la 7e sec., ouverture des artères cérébrales.	132	34	20	5
	117	39	22	5
	128	46	21	3
	130	49	20	1

Immédiatement après le relèvement des fils passés sous les vertébrales et la carotide droite, se produit une notable chute de pression dans le cercle artériel de cercle de WILLIS et une augmentation d'amplitude et du nombre des mouvements respiratoires allant jusqu'à production d'une forte dyspnée. Le centre respiratoire n'est pas seul influencé par le sang cérébral devenu rapidement veineux; la hausse de pression générale qui se produit, traduit l'excitation du centre vaso-moteur et le centre du vague, excité également, ralentit le cœur au point d'abaisser la pression

sanguine préalablement haussée par l'excitation du centre vaso-moteur. Le relachement des fils passés sous les trois artères tout en faisant remonter la pression dans le cercle artèriel de WILLIS met fin à la dyspnée et la remplace rapidement par une apnée qu'expliquent la dyspnée qui la précède et le relèvement de la pression sanguine provoquée par la disparition de l'excitation du centre du vague (dont rend compte l'accélération du pouls).

Donc chez un animal en état d'apnée adrénalinique, l'anémie cérébrale provoquée un moment devra rapidement sinon immédiatement y mettre fin.

Examinons les résultats d'une expérience faite dans ce sens.

Expérience XII.

Chien de 8 kilogr. Morphine 8 centigr. Chloroforme.

On place un fil d'attente sous les vertébrales et la carotide droite. Prise de la pression générale et de la pression du cercle artériel de WILLIS dans les bouts central et périphérique de la carotide gauche.

Trépanation au niveau de la bosse pariétale droite, incision de la dure mère. Pléthymographe cérébral de FRÉDÉRICQ relié à un manomètre à eau avec flotteurs de stéarine. Pneumographe de KNOLL.

OBSERVATIONS de 10 en 10 secondes	Pression générale en millim. de Hg	Pression du cercle artériel de WILLIS en millim. de Hg	Variations de volume du cerveau	Pouls en 10 sec.	Respiration en 10 sec.
	115	72	114	23	1
Injection de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 (jugulaire droite).	118	73	114	20	1
	133	78	115	20	0
	157	95	116 1/2	7	0
	161	97	117 1/2	1	0
La 1re seconde coïncide avec l'occlusion des vaisseaux cérébraux.	148	79	118	1	0
	167	75	118	3	0
	164	58	119	4	0
	117	50	119	1	0
Le zéro du manomètre indiquant les variations de volume du cerveau est pris arbitrairement et correspond au zéro du manomètre carotidien central.	159	51	119 1/2	6	0
	165	55	119 1/2	4	0
	190	56	119 1/2	5	1
	175	55	119 1/2	4	1
	157	52	119 1/2	6	2
	168	53	119	4	1
	175	55	118	7	2
	149	53	116 1/2	4	1
	170	52	115 1/2	8	1
	151	52	115	9	1

Parmi tous les phénomènes dont rendent compte ce tableau et le graphique auquel il correspond, nous ne nous occuperons que de la respiration. L'anémie cérébrale provoquée au moment de l'apnée ne met pas

fin à celle-ci. L'apnée continue à se produire et lorsqu'elle cesse, la respiration est plus accélérée qu'avant l'injection d'adrénaline, ce qui ne doit pas nous étonner vu que l'animal est resté sans respirer pendant 90 secondes environ et que, d'autre part, l'anémie cérébrale existe toujours, attendu qu'à ce moment les artères cérébrales et la carotide droite sont toujours fermées.

Donc, malgré le rapport qui existe entre la production de l'augmentation de volume du cerveau amenée par hypérémie cérébrale artérielle (en admettant que celle-ci existe) et l'apnée, on ne peut établir entre ces deux phénomènes une relation de cause à effet. L'augmentation du volume du cerveau qui se produit à la suite d'une injection intraveineuse d'adrénaline, doit naturellement produire un certain degré de compression cérébrale. Les travaux de PACHON (1) chez le lapin et de POLIS (2) chez le chien ont demontré que la compression cérébrale poussée à un degré prononcé, peut provoquer l'apnée. Mais pour obtenir l'arrêt respiratoire, du moins chez le chien, il faut, comme le montrent les expériences de POLIS, développer une compression cérébrale excessive et à laquelle ne peut être comparée la compression que peut amener l'augmentation de volume du cerveau par l'adrénaline.

Nous avons donc établi que l'augmentation de volume du cerveau ne peut être invoquée pour expliquer ou la tendance à l'apnée ou l'apnée complète que montrent tous nos graphiques.

La coïncidence entre les deux phénomènes n'en existant pas moins, il était à se demander si loin d'être une conséquence de l'augmentation de volume du cerveau, l'arrêt respiratoire n'en était pas au contraire la cause.

Remarquons tout d'abord, que sur tous les graphiques, l'augmentation de volume du cerveau ne coïncide pas seulement avec l'arrêt respiratoire ou la tendance à cet arrêt, mais coïncide aussi avec le ralentissement du pouls qui ne manque jamais chez un animal à pneumogastriques intacts.

Un ralentissement considérable du pouls coïncidant avec un arrêt respiratoire en expiration, sont deux facteurs puissants de la production d'une stase veineuse.

En effet, le ralentissement du pouls et l'arrêt respiratoire en expiration diminuent l'aspiration produite, sur les grosses veines plongées dans la

(1) PACHON : *Le cerveau et la respiration*. Travaux du laboratoire de physiologie de CHARLES RICHET. 1893, tome II, p. 94.

(2) POLIS : *Recherches sur la pathogénie des accidents cérébraux d'origine traumatique*. Revue de chirurgie, 1893.



poitrine, par le cœur au moment de la diastole et par le vide thoracique au moment de l'inspiration.

De l'ensemble de nos recherches, nous avons conclu que la stase veineuse est la seule hypothèse permettant d'expliquer l'augmentation de volume du cerveau provoquée par l'adrénaline.

CYON, avons nous vu, attribue la hernie cérébrale à travers l'orifice de trépanation à des hémorragies se produisant au sein de la substance cérébrale. Il faudrait dans ce cas, que cette hémorragie ne manquât jamais car l'augmentation de volume est constante. Or, l'autopsie des chiens chez lesquels des injections répétées d'adrénaline avaient chaque fois produit du côté du cerveau le phénomène habituel de congestion, ne nous a jamais montré trace d'hémorragie cérébrale.

Nous ne pouvons donc admettre cette hypothèse de CYON que l'observation ne justifie nullement.

Nous avons cependant constaté que la lésion préalable d'un vaisseau cérébral, produite accidentellement par la trépanation ou l'incision de la dure mère prédispose presque fatalement à la production d'une hémorragie cérébrale.

L'expérience donne un bel exemple de la production d'une de ces hémorragies. Chez le chien opéré, l'incision de la dure mère avait provoqué accidentellement l'ouverture d'un petit vaisseau de la surface du cerveau.

Une compression prolongée avait permis d'arrêter l'hémorragie avant l'application de l'appareil de FRÉDÉRICQ. Lors de l'injection dans la jugulaire de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000, outre les phénomènes habituels du côté de la respiration et de la circulation, on constata que la plume du manomètre à eau reliée au pléthysmographe cérébral commença à monter brusquement et rapidement. Bientôt l'apparition du sang dans le tube en verre terminant l'extrémité supérieure de l'appareil de FRÉDÉRICQ, ne laissa aucun doute sur la cause de cette ascension si brusque et si rapide de la plume inscrivant les variations de volume du cerveau.

Des faits semblables semblent plaider en faveur d'une vaso-dilatation cérébrale.

Il est difficile dans ces cas d'hémorragie, de se rendre compte si l'on se trouve en présence d'une hémorragie artérielle ou veineuse.

Quoiqu'il en soit, même dans le cas d'hémorragie artérielle, l'existence d'une vaso-constriction cérébrale est plausible, car il ne faut pas oublier que si, d'une part, l'action vaso-constrictive tend à diminuer, l'hémorragie, d'autre part, la hausse de pression artérielle générale tend à l'exagérer. S'il

s'agit d'une hémorragie veineuse celle-ci constitue un argument de plus en faveur d'une stase veineuse.

Nous avons vu que Spina se basait pour admettre la vaso-dilatation centrale sur l'observation directe du cerveau ainsi que sur l'augmentation de la quantité de sang s'écoulant d'une veine revenant de cet organe.

Or, dans le cas d'écoulement du sang par une seule veine cérébrale, la stase veineuse se produit encore, le reste du système veineux étant toujours soumis aux phénomènes qui se passent du côté du rythme du cœur et de la respiration que nous considérons comme les facteurs de cette stase.

Le fait que l'écoulement du sang par une veine augmente lorsque le système veineux se gorge de sang est tout naturel.

On peut appliquer la même critique à l'argument donné par Gerhardt en faveur d'une vaso-dilatation cérébrale et qui consiste dans l'observation d'une augmentation de la pression veineuse dans la veine jugulaire commune.

Cette augmentation de pression ne fait, selon nous, que traduire la stase veineuse et dépend uniquement de celle-ci.

Pour pouvoir conclure à une vaso-dilatation cérébrale en se basant sur le débit veineux, il fallait mesurer la quantité du sang amené non par une veine cérébrale, mais par le plus grand nombre possible de ces veines.

En disposant l'expérience de cette façon la stagnation du sang veineux n'existe plus, là où le système veineux cérébral n'est plus soumis aux facteurs produisant la stase. Or, comme le démontre l'expérience dont nous donnons un peu plus loin le protocole, dans ce cas, le débit du sang veineux revenant du cerveau n'augmente pas, mais au contraire diminue.

Nous avons mesuré la quantité du sang déversé par la plus grande partie du système veineux cérébral, c'est à dire par les deux veines jugulaires externes et les deux veines jugulaires internes.

Dans ce cas, la partie du système veineux qui reste soumise aux facteurs produisant la stase veineuse est insignifiante.

A un moment soigneusement noté, les quatre veines précitées sont sectionnées, l'animal étant couché sur le ventre dans la gouttière d'opération, le sang s'écoule par un large entonnoir placé sous la plaie du cou dans une burette graduée. On mesure la quantité de sang qui s'écoule pendant un temps très court, on injecte de l'adrénaline dans la circulation et au moment où la pression artérielle générale est à son maximum, on mesure le débit veineux dans le même temps.

La rapidité avec laquelle s'effectue l'expérience ne permet pas, nous semble-t-il, d'attribuer la diminution du débit veineux à la saignée.

Expérience XIV.

Chien de 10 kilogr. Morphine 10 centigr. Pneumogastriques coupés. Mesure de la pression carotidienne gauche. Les 4 veines jugulaires sont placées sur une ligature d'attente. Canule dans le bout cardiaque de la jugulaire externe droite. Pneumographe de KNOLL. Pression notée de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression sanguine en millim. de Hg
A la 9e seconde, section des 4 veines jugulaires	117
	112
Pendant ces 20 secondes, il s'écoule par les veines jugulaires 45 c.c. de sang	101
	100
A partir de la 4e seconde, injection de 10 c.c. d'adrénaline dans la	91
jugulaire droite. Durée de l'injection : 7 secondes	132
Pendant ces 20 secondes, il s'écoule par les veines jugulaires 30 c.c. de sang	204
	236

Le débit veineux, qui était avant l'injection d'adrénaline de 45 c.c. de sang en 20 secondes, tombe au moment où le maximum de hausse de pression artérielle due à cette injection est atteint, a 30 c.c. dans le même temps. Cette expérience prouve d'une façon évidente l'existence d'une vaso constriction cérébrale se produisant sous l'influence d'une injection intraveineuse d'adrénaline.

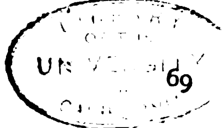
En somme, la différence de débit veineux n'est pas extraordinaire et ne semblerait pas être l'indice d'une vaso-constriction cérébrale fort intense, mais il faut tenir compte du fait suivant : si la vaso-constriction cérébrale tend à diminuer ce débit, la hausse colossale de la pression sanguine tend d'autre part à l'exagérer et le fait qu'elle ne l'exagère pas est plutôt, nous semble-t-il un argument en faveur d'une vaso-constriction intense.

En d'autres termes, le débit de sang veineux qui résulterait de la vaso-constriction seule, doit se trouver, d'autre part, augmenté dans une certaine mesure du fait que la pression monte 91-132 à 204-246.

Sans cette augmentation de pression, la perte de sang par les veines serait sans doute très faible. Cette dernière condition (absence de hausse de pression) est réalisée expérimentalement plus loin.

Examinons d'autre part le graphique XII qui nous a déjà fourni la preuve que l'apnée n'était pas due, à la vaso-dilatation artérielle, qui, d'après SPINA et GERHARDT expliquerait l'augmentation de volume du cerveau. Au moment où se fait l'occlusion des artères cérébrales et carotide droite, la pression baisse rapidement dans le cercle artériel de WILLIS.

Il est évident que si à ce moment l'augmentation de volume du cerveau qu'enregistre le manomètre, était due à une accumulation de sang artériel



dans les vaisseaux cérébraux, ce sang s'échappant bientôt par les veines, l'augmentation de volume du cerveau devrait rapidement diminuer. C'est ce qui se produit effectivement : Un phénomène analogue devra nécessairement se produire chez un animal à cerveau augmenté de volume, si cette augmentation de volume est due à une vaso-dilatation artérielle.

Comme le montre très bien le graphique de même que les tableaux et le diagramme qui y sont joints, le volume du cerveau continue à augmenter. Or, la vaso dilatation artérielle du cerveau ne peut pas exister à ce moment, la faible pression dans le cercle artériel de WILLIS rendant compte du peu de sang artériel contenu dans le cerveau ; or, d'autre part, les facteurs de la stase veineuse, c'est à dire l'apnée et le ralentissement du pouls, existent toujours, et, lorsque l'animal recommence à respirer, et que le cœur accélère ses battements, l'augmentation de volume cérébral commence à diminuer.

Cette expérience, tout en repoussant définitivement la possibilité d'une vaso-dilatation cérébrale tend au contraire, à faire admettre l'existence d'une stase veineuse.

Nous croyons donc pouvoir admettre que les vaisseaux cérébraux se contractent comme les autres vaisseaux du corps et cela pendant toute la durée de l'action de l'adrénaline et non pas, comme le prétendent BIEDL et REINER lorsqu'ils ne sont pas soumis à l'influence d'une hausse de pression dans la circulation générale.

Ces auteurs, à la suite d'une injection d'extrait capsulaire dans le bout central de la carotide, en constatant la pâleur préalable du cerveau suivie de sa congestion au moment où se produisait la hausse de pression générale, avaient conclu à une vaso-dilatation cérébrale compensatrice du fait de cette hausse de pression générale.

Le fait observé est parfaitement exact et nous l'avons reproduit plusieurs fois avec l'adrénaline de TAKAMINE.

Mais, nous ne pouvons admettre l'interprétation qu'en donnent BIEDL et REINER. Dans l'expérience XI, nous avons démontré que le débit des veines cérébrales diminue précisément au moment où se produit la hausse de pression générale.

Il est impossible de concilier les résultats obtenus dans cette expérience avec l'existence d'une vaso-dilatation artérielle du cerveau.

III. Action de l'adrénaline sur les centres nerveux.

Nous avons vu dans l'exposé historique que nous avons fait au début de ce travail que l'action directe de l'extrait capsulaire et de l'adrénaline sur les centres de la moelle allongée est discutée par tous les auteurs.



Nous avons insisté déjà sur l'importance de la connaissance parfaite des phénomènes provoqués par l'adrénaline du côté des vaisseaux cérébraux, ces phénomènes influençant vivement les centres vaso-moteur-modérateur et respiratoire de la moelle allongée.

L'analyse exacte de l'action de l'adrénaline sur les centres nerveux, n'est possible que si l'on exclut complètement les influences qu'exercent sur la circulation du cerveau, les phénomènes provoqués du côté de la circulation générale.

Or, cette étude suppose la séparation complète de la circulation cérébrale de la circulation générale, circonstance qui est rendue possible par l'établissement d'une circulation artificielle du cerveau, celui-ci continuant à exercer son influence sur la circulation générale.

CYON a tenté de réaliser une expérience de ce genre, mais nous ne croyons pas que cet auteur soit parvenu à obtenir cette séparation complète des deux circulations, cérébrale et générale, cette séparation complète étant cependant indispensable.

En effet, aussi longtemps que l'on n'est pas sûr que le sang servant à la circulation artificielle du cerveau ne peut pas rentrer dans la circulation générale, on ne peut pas conclure que les phénomènes provoqués du côté du cœur et des vaisseaux périphériques par l'addition d'adrénaline au sang servant à la circulation artificielle du cerveau, sont dus à une influence uniquement centrale puisque l'adrénaline peut pénétrer dans la circulation générale et développer du côté du cœur et des vaisseaux son action périphérique.

Pour réaliser une circulation artificielle à travers le cerveau, CYON se borne à lier les artères et veines vertébrales, des deux côtés, les deux carotides et les quatre veines jugulaires. Un manomètre placé dans le bout central d'une carotide, rend compte des changements survenant du côté du cœur et de la circulation générale.

Le cerveau est irrigué artificiellement par du sang défibriné chauffé à la température du corps et lancé sous pression d'un flacon de MARIOTTE dans les bouts cérébraux des carotides et s'écoulant, après avoir nourri le cerveau, par les jugulaires.

L'auteur voulant spécialement étudier les phénomènes que l'action de l'extrait capsulaire sur les centres nerveux, provoque du côté du cœur, élimine, dans toutes ses expériences, la circulation dans l'abdomen et les membres posterieurs par la jonction au moyen d'un tube en U à concavité supérieure de l'aorte et de la veine cave inférieure au dessus du diaphragme, ce qui rend nécessaire la défibrination préalable totale du



sang, et l'ouverture large de la poitrine avec établissement de la respiration artificielle.

Examinons maintenant si, chez un chien ainsi préparé, les circulations cérébrale et périphérique sont bien complètement séparées et si l'on peut être certain que l'adrénaline ajoutée au sang servant à la circulation du cerveau n'influencera que le cerveau et ne pénétrera pas dans la circulation cardiaque de l'animal.

L'analyse attentive de l'anatomie du chien, montre que chez un animal préparé suivant la méthode de Cyon, la séparation entre les deux circulations est loin d'être réalisée. Les veines cérébrales sont, en effet, par de larges anastomoses en rapport avec le sinus veineux vértébral. Celui-ci, d'autre part, est en rapport à la région cervicale avec les veines vertébrales, à la région thoracique avec les veines intercostales qui se jettent dans la veine azygos, celle-ci débouchant dans la veine cave supérieure et à la région abdominale avec la veine cave inférieure. Chez un animal préparé suivant la méthode de Cyon, les veines vertébrales inférieures ne peuvent pas intervenir vu que la vis à tergo ou l'aspiration diastolique du cœur sont supprimées dans la veine cave inférieure du fait de la mise en communication de celle-ci avec l'aorte au dessus du diaphragme. Mais le cours du sang veineux n'est pas interrompu dans la veine azygos et les intercostales et l'aspiration diastolique du cœur peuvent ramener une partie du sang cérébral dans la circulation cardiaque.

Notons de plus qu'un des grands inconvénients de la méthode de Cyon réside dans la nécessité d'ouvrir largement la poitrine et de pratiquer la respiration artificielle.

Outre le shock considérable que cette opération entraîne, les modifications qui surviennent dans la façon dont se comporte le centre respiratoire sous l'influence du principe actif des glandes surrénales et des modifications de la circulation cérébrale ne peuvent qu'être mal observées.

Nous avons modifié la méthode de Cyon de la façon suivante.

Tout d'abord, pour supprimer la vis a tergo dans le domaine de la veine cave inférieure, il n'est pas nécessaire de relier la veine cave inférieure à l'aorte au dessus du diaphragme et d'ouvrir largement la poitrine. Le même but est atteint par occlusion de l'aorte thoracique au niveau de la crosse. La ligature de la veine azygos qui, nous l'avons montré, est indispensable, ne nécessite qu'une petite ouverture du thorax, ce qui rend possible le rétablissement du vide pleural et de la respiration normale.

Les diverses phases de la préparation de l'animal, telle que nous l'effectuons, sont les suivantes :

Chez un chien de préférence de forte taille, et fortement anesthésié par la morphine et le chloroforme, on prépare au cou les deux carotides, les deux pneumogastriques et les quatre veines jugulaires. Des canules de FRANCK sont placées dans les bouts cardiaque et périphérique d'une des carotides; le bout central de l'autre carotide est lié et son bout périphérique muni d'une canule droite en verre.

On passe ensuite de la maniére exposée dans le précédent chapitre des ligatures d'attente sous les artères et les veines vertébrales, les veines pouvant facilement être saisies avec les artères.

On procède ensuite à l'occlusion de l'aorte thoracique. Celle-ci est réalisée au moyen d'un tube en laiton de calibre approprié au volume de l'animal et percé au niveau de son extrémité aveugle de fentes que ferme une ampoule en caoutchouc recouvrant cette extrémité et fixée fortement au tube par une ligature.

L'injection de liquide par l'extrémité ouverte du tube produit le gonflement de cette ampoule, gonflement que l'on peut faire varier suivant la quantité de liquide injectée. Il nous a paru plus simple d'introduire le tube muni de son ampoule, non par le bout cardiaque d'une carotide mais par l'aorte abdominale. Après laparotomie sur la ligne médiane inférieure, on lie d'abord l'aorte immédiatement au-dessus de sa bifurcation en iliaques primitives. On pince ensuite l'artère un peu au-dessous de l'origine des artères rénales puis entre la pince et la ligature on pratique une boutonnière suffisante pour recevoir l'extrémité aveugle du tube de laiton recouverte de son ampoule.

Après introduction du tube, on enlève la pince et le tube est poussé jusqu'à ce qu'une résistance très nette de la paroi aortique au niveau de la crosse se fasse sentir.

La paroi aortique est alors fixée sur le tube un peu au-dessus de la boutonnière par la ligature d'un fil préalablement passé sous l'artère. On injecte alors par l'extrémité ouverte du tube au moyen d'une seringue un liquide quelconque jusqu'à disparition du pouls dans les artères abdominales. La cavité abdominale est alors refermée par quelques points de suture

La ligature de la veine azygos est alors effectuée. Pour cela on fait une incision de la paroi thoracique latérale droite au niveau de la 2me et de la 3me côte et après résection d'un fragment de ces côtes, on ouvre la cavité pleurale.



Un aide pratique alors la respiration artificielle et en soulevant le poumon droit, on aperçoit s'abouchant dans la veine cave supérieure au niveau de sa paroi latérale droite, la veine azygos qu'il est facile de lier aprés avoir passé sous elle un fil au moyen de l'aiguille de Dechamps. On retablit alors le vide pleural par le procédé de Frédéricq : pour cela, le poumon est distendu au maximum par insufflation, les bords de la plaie sont rapprochés par des pinces et l'insufflation pulmonaire cessée.

De la sorte, le vide pleural est rétabli et l'animal, après quelque temps, recommence à respirer normalement.

Dès lors, la circulation artificielle du cerveau peut être établie. Nous nous sommes servi pour cette circulation, de sang de veau défibriné par le battage, passé à travers un linge et additionné de 3 ou 4 fois son volume de solution physiologique à 8 ‰. Le sang dilué est placé dans une grande bouteille fermée hermétiquement par un bouchon de caoutchouc percé de trois orifices. Par un de ces orifices passe un tube de verre plongeant profondément dans le liquide nutritif et recourbé peu après sa sortie de la bouteille. Le tube se continue avec un tube en caoutchouc qui amènera le sang de la bouteille à la canule droite placée dans le bout périphérique d'une carotide. Le second orifice laisse passer un tube de verre ne dépassant pas, vers le bas, l'extrémité inférieure du bouchon et recourbé horizontalement vers le haut et relié par un système de tubes de verre et de caoutchouc à l'appareil appelé à exercer à la surface du liquide nutritif une pression constante qui le lancera dans le système vasculaire cérébral de l'animal. L'appareil producteur de cette pression se compose d'un corps de pompe creux se mouvant dans un vase renfermant du mercure, par l'intermédiaire d'une roue rattachée à un moteur à air chaud et aspirant l'air extérieur pour le refouler vers la bouteille par l'intermédiaire de valvulves de Müller.

La bouteille renfermant le sang est placée dans un récipient contenant de l'eau chaude de façon à maintenir au sang la température de 40 degrés, cette température étant indiquée par un thermomètre que laisse passer le 3e orifice du bouchon en caoutchouc fermant la bouteille.

Au moment ou la circulation artificielle est établie, l'animal a été préalablement retourné sur le ventre, de façon que le sang qui s'écoule par les veines cérébrales soit recueilli dans une burette graduée, par l'intermédiaire d'un large entonnoir placé sous la plaie du cou.

L'injection d'adrénaline vers les centres nerveux est poussée à la seringue dans le tube en caoutchouc amenant le sang de la bouteille à la canule.

D'autre part, une canule placée dans le bout central d'une des veines jugulaires permet l'injection d'adrénaline dans la circulation cardiaque et dans ce cas, il est possible d'observer les phénomènes produits par l'adrénaline alors que ni les centres nerveux ni les vaisseaux cérébraux ne sont influencés par celle-ci.

Examinons d'abord, l'influence que l'adrénaline, agissant exclusivement sur les centres nerveux et les vaisseaux cérébraux, provoque du côté de ces organes et du côté de la circulation générale.

Expérience XVI.

Chien de 10 kilogr. Morphine 10 centigr. Chloroforme. On pratique chez cet animal la circulation artificielle du cerveau, d'après la méthode que nous venons d'indiquer. Canule dans les bouts périphérique et central de la carotide gauche. Canule dans la jugulaire droite (bout cardiaque). Pneumographe de KNOLL.

OBSERVATIONS	Pression carotidienne centrale en millim. de Hg	Pression du cercle artériel de WILLIS en millim. de Hg	Pouls en 10 secondes	Respiration en 10 secondes
	76	34	22	3
A partir de la 4e sec., injection	72	35	21	3
vers les centres de 2 c.c. d'adrénaline à 1/10.000.	69	35	19	3
Durée de l'injection : 10 sec.	65	37	18	6
	64	39	17	8
	66	40	14	4
	71	41	14	4
	77	42	12	3
	81	43	9	3
	86	44	11	3
	87	44	11	3
	84	44	11	2
	82	44	11	2
	80	42	12	4
	80	42	11	1
	79	41	15	2
	77	41	13	1
	75	40	12	1
	75	40	14	2
	75	40	15	2

Dès le début de l'injection d'adrénaline, (2 c.c. de la solution au dix millième) vers les centres nerveux, nous constatons que la pression dans le cercle artériel de WILLIS augmente progressivement pour atteindre son maximum deux minutes environ après le début de l'injection et redescendre ensuite progressivement. Ce fait est une nouvelle preuve de l'existence d'une vaso-constriction cérébrale que prouve encore dans cette expérience

comme l'indique le graphique la mesure du débit des veines cérébrales avant et après l'injection de principe actif des glandes surrénales. Avant l'injection d'adrénaline, la quantité de sang s'écoulant des veines cérébrales et mesurée selon la méthode exposée ci-dessus, est de 50 c.c. en 38 secondes.

Après l'injection d'adrénaline et pendant la phase de vaso-constriction cérébrale, plus de deux minutes sont nécessaires pour obtenir l'écoulement de la même quantité de sang.

Nous ferons remarquer ici que l'arrêt dans le cours du sang veineux, n'est plus combattu par une hausse considérable de tout le système artériel et que, de ce fait, la vaso-constriction est rendue plus évidente.

Du côté de la circulation générale, les phénomènes observés sont tout différents. Pendant la première minute qui s'écoule après le début de l'injection, la pression générale, loin de monter, descend au contraire d'une façon très appréciable pour remonter ensuite et dépasser notablement la normale.

Nous croyons pouvoir expliquer les phénomènes produits de la façon suivante :

La baisse de pression sanguine générale, qui se produit consécutivement à l'injection, ne peut s'expliquer que par l'excitation du centre du vague dont rend compte le ralentissement du pouls, qui se montre également dès le début de l'injection. Mais, d'autre part, la pression du cercle artériel de Willis, traduisant l'anémie cérébrale, continue à augmenter à tel point que le centre vaso-moteur irrité par cette anémie excessive, intervient pour relever la pression générale abaissée du fait du ralentissement du pouls, et pour l'élever fortement au dessus de la normale.

Cette expérience prouve encore que le centre vaso-moteur n'est pas influencé directement par l'adrénaline, mais qu'il est irrité secondairement lorsque l'anémie cérébrale a atteint un certain degré.

Quelle est la cause de l'excitation du vague et du ralentissement du pouls qui la traduit. On pourrait, se basant sur le fait que le ralentissement du pouls débute et progresse avec l'augmentation de pression dans le cercle artériel de Willis, attribuer l'excitation du noyau bulbaire du vague à l'anémie cérébrale.

Examinons le tableau XI rendant compte des phénomènes qui surviennent du côté du rythme du cœur et de la pression sanguine chez un animal dont on produit l'anémie cérébrale par occlusion des artères vertébrales et des carotides.

Nous constatons que dans ce cas, le centre vaso-moteur est le premier



intéressé d'où hausse de pression sanguine, celle-ci étant suivie peu après d'une dépression coïncidant avec un ralentissement du pouls et traduisant l'existense d'excitation du vague. Or, dans le cas d'anémie cérébrale due a l'adrénaline, nous voyons que la pression générale ne réagit pas de la même manière que dans le cas d'anémie cérébrale expérimentale. Comme on peut le voir à l'examen du graphique, le premier phénomène observé, est une chute de pression sanguine avec ralentissement du pouls, ce qui est l'indice d'une excitation du vague. D'autre part, lorsque se produit cette baisse de pression générale causée par l'excitation du vague, l'anémie cérébrale n'est que très peu prononcée. Il semblerait donc que l'excitation du vague serait due, au début du moins, à un autre facteur que l'anémie cérébrale, celle-ci intervenant toutefois dans la suite, ce que montre le fait que le pouls devient de plus en plus ralenti à mesure que l'anémie cérébrale s'accentue. Cet autre facteur, nous semble être une influence directe que l'adrénaline exerce sur le centre modérateur du cœur. Nous croyons donc pouvoir admettre que l'excitation du pouls, survenant chez un animal soumis à l'adrénaline est due d'une part à l'influence directe de la substance sur le centre modérateur et l'excitation de ce centre par l'anémie cérébrale. Nous avons obtenu un graphique intéressant (expérience XVIII), il s'agissait d'un chien de petite taille chez lequel était réalisée, une circulation artificielle du cerveau selon la méthode que nous avons décrite. L'injection vers les centres d'une quantité relativement forte d'adrénaline (10 c.c. à 1/10.000) produisit une telle excitation du vague que la pression baissa d'une façon colossale, donnant au graphique l'apparence d'un tracé obtenu par une forte excitation d'un nerf pneumogastrique par l'électricité.

Si l'on pratique une expérience de circulation artificielle du cerveau chez un chien à pneumogastriques sectionnés, des faits non moins intéressants se dégagent de l'examen des graphiques obtenus.

Expérience XVIII.

Chien de 11 kilogr., anesthésié par 11 centigr. de morphine en injection sous-cutanée et le chloroforme. Canules de Franck dans les bouts central et périphérique de la carotide gauche. Etablissement d'une circulation cérébrale artificielle suivant le procédé habituel. Section des pneumogastriques au cou. Respiration non enrégistrée. Les pressions carotidiennes centrale et périphérique et le pouls sont notés de 10 en 10 secondes.

OBSERVATIONS	Pression carotidienne centrale en millim. de Hg	Pression carotidienne périphérique en millim. de Hg	Pouls en 10 secondes
	54	32	12
A partir de la 2e seconde, injection vers les centres de 3 c.c. d'adrénaline à 1/10.000. Durée: 16 secondes.	54	33	23
	54	36	23
	56	40	23
	58	43	24
	61	45	25
	64	47	25
	60	48	25
	56	47	25
	56	47	25
	56	46	24

Du côté de la circulation cérébrale, la hausse de pression produite par la vaso-constriction locale se produit dès l'injection. Un certain degré d'anémie cérébrale étant atteint, nous voyons se produire du côté de la circulation générale la hausse de pression que provoque l'irritation du centre vaso-moteur par l'anémie cérébrale. Le fait que cette hypertension dans le système circulatoire général n'est pas précédée de l'hypotension préalable observée dans l'expérience XVI ne doit pas nous étonner.

N'oublions pas que les pneumogastriques sont sectionnés et que par conséquent le pouls ne se ralentissant pas, la cause productive de cette hypotension disparait. Loin de se ralentir, le pouls, au contraire, s'accélère d'emblée, et ce, dès le début de l'injection.

Cette observation nous permet d'admettre la participation des centres accélérateurs dans la production de la tachycardie que l'on observe toujours à la suite d'une injection intraveineuse d'adrénaline, après le ralentissement initial chez un animal à vagues intacts et d'emblée, ou comme nous l'avons démontré, après un ralentissement préalable peu prononcé chez un animal à pneumogastriques sectionnés.

Nous avons, dans le premier chapitre de notre travail, démontré la participation évidente de l'appareil moteur du cœur lui-même dans la production de cette tachycardie.

Sous ce rapport donc, les résultats de nos expériences concordent avec ceux obtenus par Cyon, et tendent à considérer comme productrice de l'accélération du pouls, une excitation de tout le système nerveux accélérateur du cœur, aussi bien central que périphérique.

Nous avons, chez plusieurs animaux soumis à une circulation artificielle du cerveau, suivant notre méthode, injecté de l'adrénaline dans le bout cardiaque de la veine jugulaire et toujours, l'action vaso-constrictive

superficielle de l'adrénaline et l'action sur le cœur, ne réagissant plus aux changements produits par cette substance sur les centres cardiaques, se sont développées avec une forte intensité.

Le tableau ci-dessous, résumant une de ces expériences, est des plus intéressants aux point de vue d'une propriété nouvelle de l'adrénaline que nous avons constatée et de la garantie d'isolement des circulations générale et cérébrale obtenu par la méthode opératoire que nous avons suivie.

Expérience XIX.

Chien de 9 kilogr. Morphine 9 centigr. Chloroforme. Circulation artificielle du cerveau. Pneumogastriques coupés. Canules de FRANCK dans les bouts périphérique et cardiaque de la carotide gauche Canule dans la jugulaire droite.

OBSERVATIONS	Pression carotidienne centrale en millim. de Hg	Pression carotidienne périphérique en millim. de Hg	Pouls en 10 secondes
Avant l'injection	47	44	26
Injection dans le bout cardiaque de la jugulaire droite de 5 c.c. d'adrénaline à 1/10.000 Durée : 3 sec.			
De 10 en 10 secondes à partir de la fin de l'injection.	54	44	?
	53	44	14
	54	44	11
	63	44 1/2	11
	62	44	10
	68	44	12
	74	44	16
	78	44	26
	79	43 1/2	28
	80	44	29

Le fait intéressant fourni par cette expérience consiste dans le ralentissement considérable du pouls qui se produit sous l'influence de l'adrénaline. Or, les vagues sont sectionnés et eussent-ils été intacts, leur centre ne pouvait être influencé par la séparation complète des circulations cérébrale et périphérique, séparation qui montre très bien l'absence d'augmentation de pression du côté du cercle artériel de WILLIS. Après ce ralentissement préalable, l'accélération habituelle s'établit.

Cette expérience, tout en montrant les garanties d'isolement des deux circulations produit par notre méthode, donne de plus la preuve éclatante de l'action excitante de l'adrénaline sur les terminaisons intracardiaques du pneumogastrique, que nous avons établie dans le premier chapitre de notre travail.

De l'examen du tableau et du graphique XVI, ressort également l'existence d'une action de l'adrénaline sur le centre respiratoire. Nous voyons qu'au moment où se produit la hausse de pression dans le cercle



artériel de Willis, rendant compte de la vaso-constriction cérébrale, il se produit une vive dyspnée laquelle est suivie d'un ralentissement très net de la respiration survenant immédiatement.

On ne peut pas admettre que cette diminution d'activité du centre respiratoire soit le fait de la suroxygénation du sang produite par la dyspnée qui la précède, vu que le nombre et l'amplitude des mouvements respiratoires de l'animal ne peut influencer la teneur en oxygène du sang du cerveau, par le fait de la séparation totale des deux circulations.

Il faut donc bien admettre que l'adrénaline produit sur le centre respiratoire une action inhibitrice directe, se traduisant par une diminution du nombre et de l'amplitude des respirations.

Reste maintenant à expliquer la dyspnée qui, dans l'expérience qui nous occupe, précède l'inhibition du centre respiratoire.

Rien ne s'oppose à admettre l'hypothèse que l'adrénaline exercerait sur le centre respiratoire une action excitante précédant l'action parésiante.

De fait, comme le montrent tous nos graphiques, des doses moyennes d'adrénaline injectées dans la circulation, produisent comme phénomène constant du côté de la respiration soit une tendance progressive à l'apnée, soit une apnée complète, ces phénomènes d'inhibition n'étant jamais précédés de phénomènes d'excitation. Des doses fortes d'adrénaline produisent toujours, au contraire, une dyspnée très vive qui fait rapidement place à une apnée complète, qui peut persister jusqu'à la mort de l'animal si la dose a été excessive.

Le graphique XX, que nous joignons à notre travail, est, sous ce rapport des plus démonstratifs.

Nous sommes sur ce point de l'avis de Cybukski, qui admet que de fortes doses d'extrait capsulaire paralysent le centre respiratoire; cette paralysie étant la cause principale sinon unique de la mort de l'animal.

La preuve que le centre respiratoire est bien paralysé réside dans le fait, que pendant cette apnée excessive, le sang de la canule reliée au manomètre inscrivant la pression sanguine est complètement noir.

Comment expliquer un arrêt respiratoire, alors que l'excitant normal du centre de cette fonction existe en quantité énorme dans le sang, si ce n'est par une paralysie de ce centre?

La dyspnée qui précède l'apnée, ou la tendance à celle-ci dans le cas de l'expérience qui nous occupe, ou dans le cas d'injection intraveineuse pourrait s'expliquer par l'anémie cérébrale intense, l'excitation du centre respiratoire par l'anémie rapidement neutralisée par l'action inhibitrice produite par l'adrénaline.



La preuve que l'adrénaline peut, en développant son pouvoir inhibitif sur le centre respiratoire neutraliser l'excitation qui tend à produire sur lui l'anémie cérébrale, réside dans l'observation du graphique X dont il a été si souvent question.

Nous voyons, en effet, que l'anémie cérébrale provoquée par l'occlusion des artères amenant le sang au cerveau est incapable de mettre fin à l'apnée adrénalinique.

Cette expérience à elle seule, prouve d'une façon incontestable, l'existence d'une action inhibitrice exercée par l'adrénaline sur le centre respiratoire.

Nous ne parlerons pas de l'hypothèse admise par LÉPINE, admettant comme cause des variations respiratoires provoquées par l'adrénaline une constriction des muscles bronchiques, que pour en faire ressortir le peu de fondement.

Nous ne pouvons admettre, en effet, comme dit LÉPINE, qu'il se produirait, sous l'influence de l'adrénaline, comme une ébauche d'asthme, l'exagération de l'affaiblissement des mouvements respiratoires produit par l'adrénaline, donnant lieu à l'apnée et l'exagération d'un asthme n'étant guère faite pour produire celle-ci.

IV. Du sort de l'adrénaline dans l'organisme.

Le phénomène le plus frappant de l'action de l'extrait capsulaire, est sans contredit, la rapidité avec laquelle cette action cesse.

OLIVER et SCHAEFER avaient constaté que l'extrait capsulaire étendait son action aux muscles volontaires. La courbe myographique, tant chez la grenouille que chez les animaux à sang chaud, s'allonge énormément et, chose singulière, cette action musculaire persiste longtemps après disparition de l'action circulatoire.

Les auteurs anglais en ont conclu, que l'extrait de la glande surrénale diffuse rapidement dans le système musculaire, et ont expliqué par là, la disparition si rapide de l'hypertension.

CYBULSKI chercha aussi à expliquer cette action si fugace, mais arriva à des conclusions toutes différentes.

Après administration intra-veineuse d'une forte dose d'extrait capsulaire, il constata qu'au moins une partie de cet extrait était éliminée par l'urine, celle-ci possédant la propriété hypertensive caractéristique, mais très peu accusée. D'autre part, cependant, la ligature préalable des artères rénales ne prolonge en aucune façon l'action de l'extrait sur le cœur et les vaisseaux. Il ne pouvait donc être question d'une élimination



rapide et totale de la substance active par l'urine, et, il fallait bien admettre sa destruction ou sa transformation rapide dans le sang ou les tissus.

CYBULSKI, remarqua que la substance active des capsules surrénales se laissait facilement oxyder : l'addition à un extrait aqueux de quelques gouttes d'une solution de permanganate de potasse à 1 %, abolit totalement les propriétés hypertensives de cet extrait. Il admit donc la destruction rapide du principe des capsules surrénales par oxydation, celle-ci se faisant dans les tissus et non dans le sang, car l'addition in vitro de sang artériel à l'extrait, ne modifie en rien les propriétés de celui-ci.

Un autre argument de CYBULSKI, en faveur d'une oxydation rapide de l'extrait capsulaire dans les tissus, réside dans l'absence de phénomène vasculaire à la suite d'injection souscutanée de doses d'extraits produisant, en injection intraveineuse, une hypertension excessive.

Cette théorie de la destruction par oxydation du principe actif des capsules surrénales, jointe à la découverte de la propriété hypertensive du sang de la veine capsulaire, a même amené CYBULSKI à attribuer au produit de sécrétion des capsules, la production de tous les phénomènes observés dans l'asphyxie. La hausse de pression sanguine, la dyspnée et les convulsions, seraient dues à l'accumulation dans le sang du principe actif des capsules surrénales que les glandes continuent à déverser et que le manque d'oxygène ne peut plus détruire.

Les recherches de LANGLOIS (39) confirmèrent les vues de CYBULSKI sur la destruction du principe actif des capsules surrénales, par oxydation. Chez le chien normal, quelle que soit la dose d'extrait injectée, la période d'hypertension ne dépassa jamais une durée de quatre minutes. En refroidissant artificiellement l'animal et en diminuant de la sorte l'énergie des oxydations, LANGLOIS a vu l'extrait agir pendant dix minutes et même plus.

Par contre, l'échauffement artificiel d'un animal à sang froid (tortue), abaissa considérablement chez lui la durée d'action de l'extrait par augmentation d'énergie de ces processus chimiques.

Dans la suite, LANGLOIS (40) attribua aussi au foie un rôle important dans la destruction de l'extrait capsulaire.

Les expériences de cet auteur montrèrent qu'une macération de foie neutralisait le pouvoir hypertensif de l'extrait capsulaire, qu'une injection d'extrait, lentement poussée dans une veine mésentérique, en diminuait le pouvoir et que la suppression fonctionnelle du foie, par établissement d'une fistule entre la veine porte et la veine cave avec ligature de l'artère épatique, prolongeait l'hypertension.



De plus, les agents oxydants tels que l'eau oxygénée et l'hémolymphe d'écrevisse, ajoutés in vitro à l'extrait, annihilaient son action hypertensive. Langlois confirma également sa première hypothèse d'une destruction par oxydation, celle-ci intervenant dans le foie.

Les expériences récentes de Batelli (41) confirment ces vues de Langlois.

Du sang défibriné additionné d'adrénaline dans les proportions de 1/500.000, perd après un seul passage à travers un foie isolé son pouvoir hypertensif. Du sérum seul ou du sang défibriné privé de son oxygène par action du vide et additionné d'adrénaline dans les mêmes proportions, possède encore une action hypertensive mais réduite d'un tiers. Le foie et l'oxygène des hématies semblent donc jouer le rôle destructeur de l'extrait.

D'autre part, l'activité du muscle parait jouer un rôle important dans la destruction du principe actif des capsules surrénales dans l'organisme.

Carnot et Josserand (42) ont montré que la dose nécessaire pour obtenir un degré d'hypertension, donné par injection dans une artère musculaire, doit être le double de la dose injectée dans une veine pour obtenir le même effet; de plus, cette dose est insuffisante si les muscles ont été préalablement fatigués par l'électricité.

Une question importante et non résolue, était selon nous, l'étude plus approfondie du chromogène surrénal donnant avec le perchlorure de fer la coloration verte caractéristique et que Krukenberg avait identifié avec la pyrocatéchine.

On sait que Muhlman considérait le principe actif des glandes surrénales comme un corps très voisin de la pyrocatéchine.

L'étude de l'action physiologique de la pyrocatéchine faite par Boruttau et Langlois, a montré que ce corps ne peut être assimilé avec la substance active des capsules surrénales. Mais il n'en existe pas moins entre ces deux corps des relations très manifestes, la plus frappante étant évidemment la coloration verte que donne aux deux corps le perchlorure de fer.

D'autres relations existent encore entre ces deux corps : Langlois a montré que ni l'extrait capsulaire ni la pyrocatéchine ne sont détruits par le sang in vitro, d'autre part, les deux substances sont détruites dans l'organisme.

De plus Langlois a insisté sur le rapport existant entre le pouvoir de coloration des extraits ou de la surface de section des capsules surrénales et l'activité hypertensive de ces extraits. Les extraits de capsules d'addisonniens trouvés inactifs par Oliver et Schaefer ne donnent pas la couleur verte caractéristique.



Le pouvoir colorant des extraits capsulaires a, d'autre part, permis à Batelli (43) d'établir une méthode colorimétrique de dosage du principe actif contenu dans les extraits.

Moore prétend que le principe hypertensif des capsules et le chromogène sont deux groupes moléculaires complètement distincts.

Un fait qui ne semble guère plaider en faveur de cette hypothèse, réside dans cette circonstance, que l'addition à l'adrénaline de minime quantité de Fe_2Cl_6, nécessaire pour faire passer au jaune la coloration verte que produit l'addition d'une quantité plus faible encore de chlorure ferrique, diminue manifestement son pouvoir hypertensif.

Nous joignons à notre travail des graphiques XXI et XXII qui rendent compte de cette diminution d'activité.

La pyrocatéchine injectée dans l'organisme, produit une légère hausse de pression sanguine, avec production de convulsions respiratoires et musculaires très intenses.

La pyridine produisant, outre une hausse constante de la pression sanguine constatée par Corin (44), une action inhibitrice manifeste sur la respiration analogue à celle de l'extrait capsulaire, nous nous sommes demandé, si l'administration simultanée des deux substances, ne produirait pas du côté de la circulation des phénomènes analogues à ceux produits par l'adrénaline.

Les expériences que nous avons faites dans ce sens, et dont l'une a fourni le graphique XXIII, nous ont montré que l'association de ces deux ne produirait rien des phénomènes que nous attendions.

La hausse de pression sanguine est manifeste même assez fortement accusée ; mais les convulsions musculaires généralisées et respiratoires différencient complètement le tracé de celui obtenu par injection intraveineuse d'adrénaline.

Nous avons parlé plus haut de la théorie de la destruction de l'adrénaline dans l'organisme par des processus d'oxydation.

Nous avons relaté l'opinion de Cybulski admettant une élimination partielle de l'extrait capsulaire par l'urine. Nous avons fait dans ce sens plusieurs expériences, et nous devons reconnaître que jamais l'urine recueillie chez des animaux soumis à des doses moyennes (5 à 10 c.c. d'adrénaline à 1/10.000) n'a montré la coloration verte caractéristique de la présence du principe actif. Cette urine injectée directement dans la circulation produisait toujours de l'hypotension habituelle.

L'étude de la destruction in vitro de l'adrénaline nous arrêtera quelque temps.



Le fait que des solutions d'adrénaline vieillies jusqu'à production d'une coloration brunâtre n'ont rien perdu de leur activité, est banal.

Nous avons eu plusieurs fois l'occasion de vérifier ce fait, mais nous n'avons jamais constaté une augmentation de toxicité de ces solutions vieillies, danger sur lequel a tout récemment insisté Livon (45). Nous avons également constaté qne l'ébullition d'une solution d'adrénaline n'abolit pas son pouvoir hypertensif.

L'adrénaline ajoutée in vitro soit au sang défibriné, soit au sang que l'on laisse se coaguler, ne perd pas son activité même après plusieurs jours.

Ce fait, dans l'hypothèse d'une destruction de l'adrénaline par oxydation, n'a cependant rien d'étonnant si l'on tient compte de la lenteur excessive avec laquelle le sang in vitro se dépouille de son oxygène.

Le sang additionné, au contraire de fragments de différents tissus, est le siège de phénomènes très vifs d'oxydation.

Que devient l'adrénaline ajoutée à ce sang, au sein duquel se passent de vifs phénomènes d'oxydation du fait de la présence de lambeaux de tissus? Malgré ces phénomènes d'oxydation, l'adrénaline n'est pas le moins du monde influencée.

Les graphiques XXIV et XXV, montrent les effets produits chez le même chien, par l'injection de 10 c.c. d'un mélange de sang défibriné et d'adrénaline au millième, dans la proportion de vingt pour un, et par l'injection de 10 c.c. du même mélange additionné de fragments de tissu musculaire.

Les substances avaient été maintenues pendant une heure dans l'étuve de d'Arsonval à 38 degrés.

Dans ce cas encore, on ne constate pas de diminution d'activité du sang additionné de fragments de tissus musculaire.

La preuve que de vifs phénomènes d'oxydation s'étaient produits dans ce mélange, était fournie par le fait de la coloration noire caractéristique qu'avait pris le sang.

Pas plus que l'exposition à l'air à la température du corps, la production d'un courant d'air prolongé pendant plusieurs heures, dans une solution aqueuse d'adrénaline, ou dans un mélange de sang et d'adrénaline additionné ou non de fragment de tissus et conservés à la température du corps, ne diminue le pouvoir hypertensif de l'adrénaline.

Pour produire le courant d'air, nous nous servions d'un corps de pompe creux se mouvant dans un vase contenant du mercure et aspirant l'air extérieur pour le refouler par l'intermédiaire des valvulves de Muller,



dans une série de flacons laveurs contenant les mélanges liquides et plongés dans une cuve renfermant de l'eau à 40 degrés.

L'air, constamment renouvelé, barbotte dans les différents liquides. Il faut avoir soin d'intercaler entre 2 flacons contenant un mélange, un autre flacon contenant du liquide physiologique de façon à empêcher le liquide de l'un des flacons d'être poussé dans le flacon voisin par la force du courant d'air.

Les graphiques XXVI et XXVII et XXVIII montrent, que l'établissement pendant 2 heures d'un semblable courant d'air dans une solution aqueuse au dix millième d'adrénaline et dans un mélange de sang défibriné et d'adrénaline au millième, dans la proportion de 9 à 1, n'a aucune action sur le pouvoir hypertensif de ces deux liquides; ce pouvoir étant le même que celui d'une solution aqueuse d'adrénaline au dix millième préparée extemporanément.

Des faits semblables montrent que l'adrénaline n'est pas détruite in vitro par oxydation, même dans du sang auquel l'addition de fragments de tissu a communiqué de vives propriétés oxydantes.

Nous avons également essayé l'action in vitro sur l'adrénaline de quelques agents d'oxydation.

Comme le montre le graphique XXIX, le contact pendant une heure d'une solution d'adrénaline à 1/5000 avec un égal volume d'eau oxygènée officinale, n'abolit pas le pouvoir hypertensif de l'adrénaline.

Nous avons eu recours aussi à la propriété oxydante que possède le vanadate sodique, en présence de chlorate de potasse, et basée sur la propriété que ce vanadate possède, de permettre au chlorate de dégager son oxygène.

La mise en contact pendant une heure, d'une solution d'adrénaline à 1/5000, avec son égal volume d'une solution renfermant par centimètre cube un 1/2 centigr. de chlorate de potasse et un 1/2 centigr. de vanadate sodique, ne diminue en rien le pouvoir sphymogénétique de cette adrénaline (graphique XXX).

Le graphique XXXI montre que l'action oxydante du permanganate de potasse est au contraire manifeste. La mise en contact, pendant un quart d'heure, d'une solution concentrée (1 pour mille) d'adrénaline avec le même volume d'une solution au centième de permanganate de potasse détruit complètement le pouvoir hypertensif de cette adrénaline.

Une mise en contact aussi prolongée, n'est d'ailleurs nullement nécessaire ; le mélange fait extemporanément détruit complètement l'adrénaline. Un fait intéressant réside dans cette circonstance que l'injection préalable d'une solution de permanganate de potasse dans la circulation

ed'un animal, mpêche pour quelque temps l'hypertension de se produire après injection intraveineuse d'une solution d'adrénaline.

Dans l'exemple figurant au graphique XXXII au moment où on injecte dans la jugulaire 5 c.c. d'adrénaline, il s'est écoulé déjà 3 minutes depuis que l'animal a reçu 5 c.c. d'une solution au centième de permanganate de potasse.

L'hypertension produite par cette dose moyenne d'adrénaline est à peine appréciable.

Peut-on, du fait que le permanganate de potasse détruit aussi rapidement l'adrénaline, conclure à une destruction du principe actif dans l'organisme par oxydation? Nous ne le croyons pas. Le permanganate de potasse, est à notre avis, un oxydant trop énergique pour servir de critérium en cette matière.

CYBULSKI, constatant aussi, que l'extrait capsulaire n'était pas détruit dans le sang in vitro, admit que les processus d'oxydation détruisant ce principe actif dans l'organisme, se passaient non dans le sang mais dans l'intérieur des tissus.

LANGLOIS, partisan convaincu de la destruction du principe actif des capsules par oxydation, donne comme démonstration évidente de cette théorie, le fait que l'action hypertensive des extraits capsulaires, est prolongée pendant plus de 10 minutes chez un chien dont il diminue, dit-il, les oxydations par abaissement de sa température interne jusqu'à 32 degrés.

Or, nous prétendons qu'en refroidissant un chien de cette façon. LANGLOIS, loin de diminuer ses oxydations, les augmente au contraire, l'animal cherchant, par augmentation de ses processus chimiques à lutter contre ce refroidissement.

Nous avons, dans une série d'expériences, cherché à diminuer les oxydations chez le chien en employant différents moyens.

Nous avons d'abord soumis l'animal à l'alcool que l'on s'accorde à considérer comme diminuant à certaine dose les oxydations de l'organime. L'animal recevait progressivement en injections intraveineuses jusqu'à un litre d'un liquide composé de 7 grammes d'alcool absolu dilué dans un litre de chlorure sodique.

Le graphique XXXIII est pris chez un chien de 5 kilogr. 300 gr., qui a déjà, à ce moment, reçu 800 c.c. du liquide précité.

L'hypertension provoquée par l'injection intraveineuse de 20 c.c. de la solution d'adrénaline au dix millième ne semble pas prolongée.

Un autre moyen que nous avons employé consistait à diminuer par des saignées répétées le nombre des hématies chez un animal,

Après une première saignée proportionnelle au poids de l'animal, la quantité de sang soustraite était remplacée par une injection de la même quantité de sérum physiologique tiède. La pression initiale étant rétablie, une deuxième saignée était pratiquée et suivie du remplacement de la quantité de sang soustraite par du liquide physiologique.

Après avoir répété cette manœuvre un certain nombre de fois, on pouvait, sans aucun doute, admettre que l'animal fixait beaucoup moins d'oxygène que précédemment, la quantité de ses hématies étant considérablement réduite.

Dans ces conditions cependant, l'injection intraveineuse d'une dose moyenne (5 c.c. à 1 pour 10.000) d'adrénaline, ne prolonge pas son action au delà de la durée habituelle (voir graphique XXXIV).

Nous avons eu recours également pour diminuer les oxydations à la transformation de l'oxyhémoglobine du sang en une substance dérivée de l'hémoglobine impropre à fixer l'oxygène. L'empoisonnement d'un animal par l'oxyde de carbone ou un poison méthémoglobinisant réalise parfaitement ces conditions.

Le graphique XXXV montre les effets produits chez un chien de 7 kilogr. 200 gr., par une injection intraveineuse d'adrénaline alors que l'animal respire, depuis 32 minutes, 100 litres (mesurés au gazomètre relié à la canule trachéale avec interposition des valvulves de Muller) d'un mélange d'oxyde de carbone et d'air dans la proportion de 1 pour 233. Ici encore, la durée de l'effet est normale et montre aucune tendance à s'exagérer.

L'emploi du nitrite sodique comme poison méthémoglobinisant, présente l'inconvénient que la pression sanguine s'abaisse sous l'influence de cette substance, par suite de l'action vaso-dilatatrice commune à tous les nitrites.

Cependant, le fait que l'hypertension, loin de se prolonger, diminue au contraire, nous permet de conclure, que malgré la diminution de fixation d'oxygène due à la présence dans le sang de la méthémoglobine, l'action hypertensive ne se prolonge pas.

Le graphique XXXVI montre l'effet d'une injection de 5 c.c. d'adrénaline chez un chien qui a reçu en injection sous-cutanée 170 milligr. par kilogramme d'animal, de nitrite sodique et dont le sang offre la couleur caractéristique de la présence de méthémoglobine.

L'hypertension, loin d'être prolongée, est, au contraire, écourtée.

En résumé, d'après les résultats que nous obtenons in vitro et chez l'animal, nous ne pouvons nous déclarer que fort peu convaincu de la

destruction de la substance active des capsules surrénales dans l'organisme par oxydation.

D'autre part, les expériences de Langlois et de Carnot et Josserand, montrant la participation du foie et des muscles dans la destruction de ces substances, sembleraient plutôt plaider en faveur, non pas d'une destruction de l'adrénaline mais de sa fixation par certains organes.

Conclusions générales.

Les faits que nous croyons avoir établis ou confirmés sont les suivants :

1° L'accélération du pouls, survenant après le ralentissement initial chez un animal auquel on injecte de l'adrénaline, est due à une excitation de tout l'appareil accélérateur du cœur tant central que périphérique. La participation de l'appareil central n'est cependant pas indispensable pour produire l'accélération.

2° Les vaisseaux cérébraux se contractent sous l'influence de l'adrénaline comme tous les autres vaisseaux du corps, cette vaso-constriction existant pendant toute la durée de l'action de l'adrénaline.

3° L'augmentation de volume du cerveau, observée à la suite d'une injection d'adrénaline, est due vraisemblablement à une stase veineuse dépendant du ralentissement du pouls et de l'arrêt respiratoire existant à ce moment.

4° Le centre vaso-moteur n'intervient dans la hausse de pression adrénalinique que secondairement et ce, du fait de l'anémie cérébrale provoquée par la vaso-constriction des vaisseaux cérébraux.

5° Le ralentissement du pouls, observé à la suite d'une injection d'adrénaline chez un animal à pneumogastriques intacts, semble dû à l'intervention de deux facteurs : une action directe sur le centre modérateur du cœur, et une action secondaire produite par une irritation de ce centre par l'anémie cérébrale dûe à la vaso-constriction des vaisseaux cérébraux

6° L'adrénaline agit indubitablement sur les terminaisons intracardiaques du pneumogastrique et ce, en produisant leur excitation, ce que démontre le ralentissement du pouls survenant chez un animal à vagues sectionnés.

7° L'adrénaline agit d'une façon directe sur le centre respiratoire pour produire son inhibition. La dyspnée qui précède l'apnée ou l'affaiblissement des mouvements respiratoires observés dans le cas de fortes doses d'adrénaline, semble plutôt due à une excitation secondaire du centre respiratoire par l'anémie cérébrale.

8° Le fait que l'adrénaline serait détruite dans l'organisme par oxydation est loin d'être démontré.



Index bibliographique.

(1) OLIVER et SCHAEFER : *On the physiological action of extract of the suprarenal capsules.* Journal of physiology, vol. XVIII, p. 230.

(2) CYBULSKI : *Ueber die Funktion der Nebennieren.* Wien. med. Wochenschr., 1er et 8 février 1896.

(3) SZYMONOWJCZ : *Ueber die Funktion der Nebennieren.* Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 64, S. 97, 1896.

(4) FRAENKEL : *Beiträge zur Physiologie und physiologischen Chemie der Nebenniere.* Wiener med. Blätter, 1896, N. 14, 15 et 16.

(5) VELICH : *Ueber die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf.* Wiener med. Blätter(1896, S. 227.

(6) BIEDL : *Vorläufige Mittheilung über die physiologische Wirkung des Nebennierenextractes.* Wiener klin. Wochenschr., IX, 1896, S. 157.

(7) GOTTLIEB : *Ueber die Wirkung der Nebennierenextract auf Herz und Blutdruck.* Arch. für experim. Pathol. u. Pharmakol., 1897, XXXVIII, p. 99 et 1899, XLIII, p. 249.

(8) CYON : *Die physiologischen Herzgifte.* Pflüger's Archiv, 1898, LXXIV, p. 97.

(9) BORUTTAU : *Erfahrungen über die Nebennieren.* Pflügers's Archiv, 1899, LXXVIII, p. 97.

(10) LIVON : *Action de l'adrénaline sur la circulation.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., février 1903.

(11) BIEDL et REINER : *Studien über Hirncirculation.* Arch. für die gesammte Physiol., 1897, LXXIII, p. 385.

(12) GOURFEIN : *Sur une substance toxique, extraite des capsules surrénales.* Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 5 août 1895, p. 311.

(13) AMBERG : *Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren.* Archives de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. 11, 1903, p. 57.

(14) VELICH : *Ueber die Einwirkung des Nebennierenextractes auf den Blutkreislauf.* Wiener med. Wochenschr., 1898, 25 juin, p. 1258.

(15) CLOPATT : Virchow's Jahresbericht, 1900, II, p. 508.

(16) VON FÜRTH : *Zur Kenntnis der brenzcatechinähnlichen Substanz der Nebennieren.* Zeitschr. für physiol. Chemie, 1898, XXIV, p. 142 et XXVI, p. 15 et 1900, XXIX, p. 105.

(17) HEDBOM : *Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugetierherz.* Skand. Arch. f. Physiol., 1898, VIII, p. 147.

(18) CLEGHORN : *The action of animal extract, bacterial cultures, and culture filtrates on the mammalian heart muscle.* Amer. journal of physiol., 1899, II, p. 273.

(19) FOA et PELLACANI : Arch. per le scienze med., 1870, III, p. 24.

(20) GARNJERI et MARINO ZUCCO : *Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'extrait aqueux des capsules surrénales.* Arch. ital. de Biol., 1888, X, p. 334.

(21) GLUZINSKI : Wiener klinische Wochenschrift, 1895, no 14.

(22) TIZZONI : *Sur la physio-pathologie des capsules surrénales.* Arch. ital. de Biol., 1884, V, p. 333 et VI, p. 386.

(23) ALEZAIS et ARNAUD (cités par LANGLOIS).

(24) LEPINE : Semaine médicale, 18 février 1903, no 7.

(25) VULPIAN : *Notes sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales.* Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 29 septembre 1856, p. 663.

(26) VIRCHOW : *Zur Chemie der Nebennieren.* Arch. für pathol. Anat. und Physiol., 1857, XII, p. 481.



(27) ARNOLD : *Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren.* Arch. für pathol. Anat. und Physiol., 1866, XXXV, p. 64.

(28) KRUKENBERG : *Die farbigen Derivate der Nebennierenchromogene.* Arch. für pathol. Anat. und Physiol., 1885, CI, p. 542.

(29) CERVELLO : *Neurine et capsules surrénales.* Arch. ital. de Biol., 1895, XXII, p. 122.

(30) FRAENKEL : *Ueber die Sphygmogenin.* Wiener med. Blätter, 14 et 16 de 1896.

(31) MUHLMAN : *Zur Physiologie der Nebennieren.* Deutschen med. Wochenschr., No 26 de 1896.

(32) MOORE : *On the chromogen and on the active physiological substance of the suprarenal gland.* Journ. of physiol., 1897, XXI, p. 382.

(33) ABEL (cité par TRIVAS).

(34) MOORE et PURINTON : *Ueber den Einfluss minimaler Mengen Nebennieren.* Pflüger's Archiv, 1900, LXXXI, p. 487.

(35) BAYLISS et HILL : *On intra-cranial pressure and the cerebral circulation.* Journ. of Physiol., 1895, XVIII. p. 204.

(36) SPINA : *Experimentelle Untersuchungen über die Bildung des Liquor cerebrospinalis.* Pflüger's Archiv, 1899, LXXVI, p. 204.

(37) PICK : *Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel.* Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. XLII, 1899, pag. 399.

(38) GERHARDT : *Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren.* Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol., XLIV, p. 161, 1900.

(39) LANGLOIS : *Sur les fonctions des capsules surrénales.* Thèse de doctorat et sciences, Paris, 1897.

(40) LANGLOIS : *Action des agents oxydants sur l'extrait de capsules surrénales.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 29 mai 1897. — *De la destruction de la sphygmogénine surrénale dans l'organisme.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 12 juin 1897.

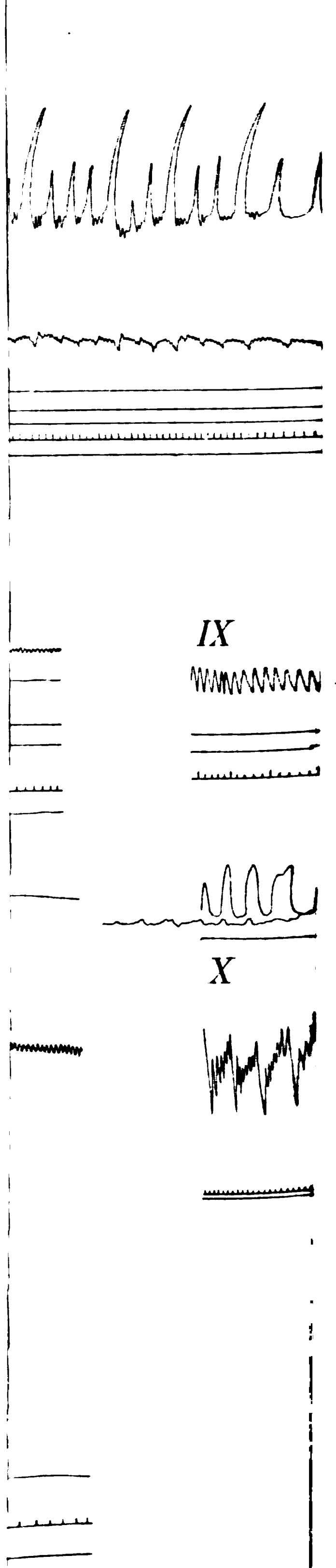
(41) BATELLI : *Transformation de l'adrénaline dans l'organisme.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 27 décembre 1902.

(42) CARNOT et JOSSERAND : *Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 20 déc. 1902. — *Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline.* Soc. de Biol., 10 janvier 1903.

(43) BATELLI : *Du dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 24 mai 1902, p. 571.

(44) CORIN : *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des poisons de la série de la Cocaïne.* Travaux du laboratoire thérapeutique de l'Université de Liège, 1894, p. 165.

(45) LIVON : *Danger du principe actif des capsules surrénales dialysées.* Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 16 déc. 1902, p. 1501.


IX
X



TRAVAIL DE L'INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.
(DIRECTEUR : PROF. HENRIJEAN.)

Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline

PAR

LE Dr ANT. HOUGARDY.

CHAPITRE I.

Introduction.

Il y a certainement peu de questions qui paraissent avoir laissé les physiologistes aussi indifférents, que celle de l'action des substances à réaction alcaline sur l'organisme sain. La plupart des travaux relèvent exclusivement du domaine clinique. Ce qui a surtout intéressé les chercheurs, c'est l'alcalinité du sang, son dosage, ses variations dans les états pathologiques et l'utilisation que l'on pouvait faire de ces données pour le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique des maladies.

Aussi l'hémoalcalimétrie constitue-t-elle le sujet de travaux aussi nombreux que contradictoires dans leurs conclusions. L'alcalescence du sang dépend à la fois des bicarbonates alcalins qu'il contient, et des phosphates monoacides alcalins et alcalino-terreux. Il faut encore tenir compte de ce que A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et H. BARBIER (1) ont appelé la basicité du sang. En effet, quand on ajoute à du sang un acide, une certaine quantité de celui-ci va neutraliser les alcalins; mais une autre partie se fixe sur l'urée et certaines substances albuminoïdes qui, bien que

(1) A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE, H. BARBIER : *Titrage de l'alcalinité du sang*. Archives de Médecine expérimentale. Novembre 1901.



douées de propriétés basiques, restent cependant sans action sur les indicateurs colorés. Cette absence de réaction des albumines et de l'urée sur les indicateurs habituels ne permet pas de savoir exactement quelle quantité d'acide aura réellement servi à neutraliser l'alcali. Il ne faut donc pas attendre une rigueur absolue des résultats fournis par le dosage de l'alcalinité du sang. Mais ce serait une erreur de croire que ce genre de recherches soit dépourvu de tout intérêt pratique : si l'on a soin de se placer dans des conditions expérimentales invariables, tant au point de vue de la quantité de sang à analyser, de sa dilution, qu'au point de vue du titre et de la nature de la solution acide employée ainsi que de l'indicateur coloré, on obtiendra des résultats qui sans être d'une exactitude absolue, seront cependant parfaitement comparables entre eux. La solution acide qui doit servir au titrage, sera préparée de fraîche date de même que l'indicateur dont la sensibilité s'émousse souvent assez vite.

Les multiples méthodes d'hémoalcalimétrie qui ont été proposées peuvent se ramener à trois modes : dosage direct de l'alcali par un acide; dosage en retour par addition d'un excès d'acide que l'on titre ensuite; enfin dosage basé sur la réaction iodique. Ces trois types ont été modifiés à l'infini : la nature de l'acide utilisé varie avec chaque auteur; ZUNTZ se sert de l'acide phosphorique; LOEWY emploie l'acide tartrique; DROUIN préfère l'acide oxalique; entre les mains de LÉPINE les meilleurs résultats seraient fournis par l'acide acétique; tandis que RIGLER se sert d'acide sulfurique et LUMIÈRE d'acide chlorhydrique.

Le mélange du sang à l'acide varie aussi beaucoup : DROUIN empêche la coagulation du sang par addition de sulfate de soude; RIGLER (1) provoque au contraire la coagulation par additon d'alcool; LOEWY (2) empèche la coagulation et provoque l'hémolyse en recueillant le sang dans une solution d'oxalate de soude à 2 °/o. C'est ce procédé que nous avons employé, aussi nous réservons nous de l'exposer plus en détail plus tard. Le procédé de A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et H. BARBIER (3) basé sur l'iodométrie exige des manipulations assez longues qui nous paraissent une complication absolument inutile.

Après avoir choisi l'acide à utiliser, le mode de récolte du sang, on

(1) RIGLER : *Das Schwanken der Alcalicität des Gesammtblutes und Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zuständen.* Centralbl. f. Bacteriologie, 13 December 1901, T. XXX, N° 22.

(2) LOEWY : Arch. f. d. ges. Physiol. PFLÜGER, 54, 1894, p. 462 et suivantes.

(3) A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE, H. BARBIER : Archives de Médecine expérimentale, 1901.



doit encore se préoccuper de deux points importants : la quantité du sang à soustraire au sujet pour l'analyse et le choix de l'indicateur. Il est inutile de dire que plus la quantité de sang sera considérable, plus les résultats se rapprocheront de la vérité. C'est précisément parce qu'en clinique on opère sur des quantités de sang beaucoup trop faibles qu'on obtient des données aussi inconstantes. En outre le sang devra être recueilli autant que possible dans un vaisseau; la piqûre du doigt ne donne pas du sang pur; mais un mélange en proportions fort variables et totalement inconnues de sang et de lymphe.

En ce qui concerne l'indicateur coloré, le tournesol sous forme de teinture ou de papier doit être rejeté à cause de la lenteur de son virage. La phénolphtaléine est trop sensible à l'anhydride carbonique du sang dont la couleur se confondrait du reste aisément avec celle du réactif. L'acide rosolique ne convient pas mieux que les précédents. Le meilleur indicateur semble être jusqu'à présent le papier imprégné de lacmoïde et conservé à l'abri de la lumière.

Après ce court résumé de la technique du dosage de l'alcalinité sanguine, résumons en quelques mots les connaissances actuelles sur l'alcalinité du sang dans les différents états physiologiques. Il était évident à première vue que les variations des conditions physiologiques qui modifient parfois si profondément le fonctionnement normal des différents rouages de l'organisme, devaient aussi influencer la réaction alcaline des humeurs. Et tout d'abord on s'est demandé quelle peut être l'influence de l'âge sur l'alcalescence du sang.

Berend et Preisich (1) ont résolu la question. Suivant eux, l'alcalinité sanguine très forte au moment de la naissance baisse rapidement pour atteindre son minimum à l'âge de trois ans; elle se relève ensuite et à l'âge de seize ans, l'alcalinité du sang a la même valeur que chez l'adulte. Enfin chez le vieillard, l'alcalinité diminue à nouveau.

L'hyperalcalinité observée par beaucoup d'auteurs au cours de la digestion s'expliquerait par l'utilisation de produits acides nécessaires à la sécrétion du suc gastrique. Le jeûne produirait inversement de l'hypoacidité. L'hypoalcalinité s'observe encore après un travail musculaire énergique, tel que celui qui se produit dans l'intoxication par la strychnine. Tauzk et Burckardt l'attribuent à la production lactique dans les muscles tétanisés.

Il est établi que l'alcalinité du sang total est plus élevée que celle du sérum à cause de la réaction basique très prononcée des globules rouges

(1) Berend et Preisich : Magyar Orvosi Archivum, 1895.

et blancs; ce qui explique l'hypoalcalinité concomitante des affections déglobulinisantes. La coagulation du sang abaisse la valeur de l'alcalinité suivant ZUNTZ et ses élèves. Pour GAREL et CANARD, la réaction alcaline du sang est à peine plus faible dans le sang veineux que dans le sang artériel. Si l'on envisage la série animale, on constate que l'alcalinité du sang atteint son maximum chez les oiseaux; elle paraît augmenter avec l'activité respiratoire, ce qui concorde avec ce fait bien établi que les alcalins facilitent les oxydations; on sait en effet depuis longtemps qu'il suffit de mettre certaines substances en solution alcaline pour obtenir leur oxydation complète et rapide. C'est à cette propriété des alcalins qu'on attribue encore aujourd'hui le rôle favorable du bicarbonate de soude, du carbonate de lithine etc. dans le diabète et la goutte. PAVY injectant dans la veine porte d'un chien après la mort de la potasse caustique en ayant soin de lier au préalable quelques lobules hépatiques de façon à les soustraire à l'action de l'alcali, PAVY trouve que ces lobules isolés contiennent encore de sucre, tandis que les autres n'en montrent plus trace. En opérant de la sorte, on détruirait même le glycogène. Tous les auteurs ne partagent cependant cette manière de voir; et RICHTER(1) admet que si l'opium, l'antipyrine, les alcalins diminuent la glycosurie, c'est en empêchant la transformation du glycogène en sucre et non en provoquant une consommation plus grande de sucre par les cellules.

Mais à côté des modifications spontanées, physiologiques de l'alcalinité, peut on augmenter ou diminuer à volonté cette propriété du sang, notamment quand elle est altérée par une affection relevant de la grande dyscrasie acide, l'uricémie, le coma diabétique, etc. Dans cette voie, on trouve les travaux de PERGAMI(2) qui ne parvint pas à augmenter d'une façon durable la réaction alcaline du sang en administrant les alcalins par la voie buccale. Le même insuccès attendait les injections sous-cutanées de solutions alcalines pratiquées par CHARON et BRICKE.

FODERA et RAGONA(3) ont montré que les injections intra-vasculaires de soude sont impuissantes à élever notablement l'hémoalcalinité. F. BOTAZZI(4) étudiant l'action des solutions de savon attribue les effets toxiques de ces

(1) RICHTER : *Contr. à la connaissance du mode d'action des substances abaissant la glycosurie.* Z. f. klin. Med. XXXVI.

(2) PERGAMI : *Azione delle sostanze alcaline sosministrate per la via dell stomaco sull' alcalescenzo.* Ann. di farmacoth., 1899, p. 293.

(3) FODERA et RAGONA : *Studie sull' alcalescenzia dell sangue.* Arch. d. farmac. et terap. t. 5, 1867.

(4) F. BOTAZZI : *Sull' azione fisiologica dei saponi.* Revista di scienze biologiche, 1900.

substances à la présence de soude libre. V. ADUCCO(1) injecte des solutions concentrées de carbonate neutre de sodium et obtient des hausses de pression sanguine générale considérables, fait qui n'a rien d'étonnant en raison de l'hypertonicité des solutions. On peut regretter que l'auteur n'ait pas enregistré les effets respiratoires.

CURT LEHMANN(2) montra l'influence de l'acide carbonique sur les affinités alcalines du sang.

LÉPINE(3) fait ingérer des alcalins; mais ne parvient qu'à provoquer une augmentation minime et très passagère de l'alcalinité sanguine.

WITTOLD(4) donne de ses recherches des conclusions analogues. Cet auteur signale en outre la proportionnalité existant selon lui entre l'hémo-alcalinité et le nombre des globules rouges. Cette dernière donnée est en discordance avec les résultats obtenus par FODERA et RAGONA, lesquels prétendent que la destruction des hématies n'a pas d'influence sur l'alcalinité du sang.

De la comparaison de ces résultats on peut tirer cette conclusion qu'il doit exister un mécanisme régulateur de la fonction alcaline du sang. Le sang résiste victorieusement, chez l'animal sain, aux causes capables de modifier son alcalinité; aussi les ruptures d'équilibre de cette réaction sanguine doivent-elles être considérées comme l'indice d'un état pathologique, chaque fois qu'elles sont un peu marquées et constantes. L'existence d'un mécanisme régulateur de l'hémoalcalescence devient plus facile à admettre quand on lit les travaux publiés sur l'effet physiologique des acides.

SALKOWSKI(5) démontre la possibilité de diminuer l'alcalinité du sang chez le lapin par administration d'acide sulfurique, alors que pareille tentative ne réussit pas chez le chien.

GAETHGENS(6) montra que les bases fixes ne concourent pas à neutraliser l'acide et WALTER(7) prouva que chez le chien c'est une production exagérée d'ammoniaque qui amène la saturation de H_2SO_4.

---

(1) V. ADUCCO : Travaux du laboratoire de l'université de Turin, 1890.

(2) C. LEHMANN : Arch. f. Physiol. Bd. 58, p. 402.

(3) LÉPINE : Semaine médicale. 3 Mai 1897.

(4) WITTOLD : Centrallbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten, N° 2, 1902.

(5) SALKOWSKI : *Ueber die Möglichkeit der Alkalientziehung beim lebenden Thier*. Virch. Arch., Bd. 58, S. 134.

(6) GAETHGENS : Centrallbl. f. die med. Wissensch., 1872, N° 53.

(7) WALTER : *Untersuch. über die Wirk. von Säuren auf den Thierorganismus*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., T. VII, 1877, p. 148.



WINTERBERG (1) établit que la neutralisation de l'acide s'opère à la fois chez les carnivores et les herbivores, mais avec une intensité moindre pour ces derniers, infirmant ainsi en partie les résultats de SALKOWSKY.

Les modifications de l'alcalinité dans les états pathologiques ont été l'objet d'études extrêmement nombreuses.

BEHRING, ROUX et NOCARD, ARLOING, CORNEVIN et THOMAS accordent une grande importance à l'alcalinité du sang dans la résistance à l'infection. FODOR (2) reconnut le fort pouvoir bactéricide du sang des animaux alcalinisés avec du carbonate de soude ou de potasse.

CANTANI (3) augmente l'alcalinité du sang chez des animaux auxquels il injecte l'antitoxine diphtérique.

RIGLER (4) constate la diminution de l'alcalini é dans les intoxications par le phosphore, le chlorate de potasse, l'acide picrique, l'acide gallique, la pilocarpine, l'atropine. Il établit de plus que, les vaccins produisent une augmentation lente et permanente de l'alcalinité sanguine, à l'inverse des antitoxines qui provoquent une augmentation rapide mais momentanée de la réaction alcaline.

Pour ZAGARI (5), l'intoxication chronique par l'alcool diminue également l'alcalinité du sang.

Les pyrexies diminueraient également l'alcalinité sanguine. Enfin, depuis longtemps déjà, on sait que les anémies, les leucémies, les néphrites, les affections hépatiques, les cachexies de toutes natures abaissent le taux de l'alcalinité du sang, au même titre que la dyscrasie acide.

Mais il est un point sur lequel l'accord est loin d'être fait, c'est l'influence des alcalins sur l'élimination de l'azote urinaire et fécal. Les travaux ont ici fourni les données les plus disparates, non seulement quant à la quantité d'azote éliminé, mais aussi en ce qui concerne la forme de l'élimination. C. CLAR (6) observa sous l'influence d'une alimentation alcalinisée, l'augmentation de l'acide urique excrété avec retour rapide à l'état normal.

Pour SALKOWSKI l'acétate de soude entraînerait la diminution de la

(1) WINTERBERG : Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25, 1898, p. 202.

(2) FODOR : Deutsche med. Wochenschr., 1887.

(3) CANTANI : Centralbl. f. Bacteriologie. 1896, Bd. XX, No 16.

(4) RIGLER : Centralbl. f. Bacteriologie, 18. décembre 1901.

(5) ZAGARI : Giorn. internat. delle scienze med., 1892.

(6) C. CLAR : *Einfluss des kohlens. Natrons auf die N.-Ausscheidung des Menschen.* Centralbl. f. med Wissensch., 1888, p. 466.

quantité d'acide urique excrété par la voie rénale; tandis que HERMANN(1) ne signale aucune modification dans l'élimination de ce produit. G. GORSKY(2) expérimentant sur quatre hommes sains pendant un temps assez long (vingt quatre jours) a constaté l'augmentation de l'azote total éliminé sous l'influence du carbonate de lithine administré par la voie gastrique. Cette augmentation se traduit selon lui par un relèvement du poids de l'azote uréique et de l'acide urique. La diurèse serait en même temps diminuée.

W. BECKMANN(3) signale que le citrate de soude augmenterait la quantité de sels de potassium dans l'urine humaine; il y aurait en même temps diminution de la quantité d'ammoniaque qui tomberait proportionnellement au quantum de sel introduit. Les sels de chaux et de magnésie ne seraient pas influencés.

Pour JAWEIN(4) la quantité totale d'azote urinaire augmente après absorption de citrate et de bicarbonate sodique. La teneur de l'urine en soufre neutre subirait la même marche ascendante, de sorte que, la quantité de soufre acide diminuant, le soufre total ne change pas.

D'autres auteurs, au lieu de s'adresser à des substances alcalines chimiquement pures, ont porté leurs investigations sur les eaux minérales de différentes stations thermales. Dans cette voie, O. PALLOP(5) admet que les eaux de Carlsbad et Vichy augmentent la diurèse ainsi que l'excrétion totale de l'azote, tant de l'urine que des fèces, avec élévation de la teneur en urée. Il conclut à l'accélération de l'assimilation générale. K. SCHAUMANN(6) a montré que NaCl est sans action sur l'élimination de l'azote; KCl augmente et RuCl diminue cette élimination.

D. LO MONACO(7) étudiant l'action des eaux alcalines contenant du calcium sous forme de bicarbonate constate une augmentation de la diurèse avec diminution de la quantité d'azote urinaire et fécal.

Nous ne prolongerons pas ici l'énumération des travaux publiés sur les effets des eaux alcalines; nous ne pouvons cependant quitter la

(1) HERMANN : Arch. f. klin. Med., XLIII, p. 273, 1888.

(2) G. GORSKY : *Ueber den Einfl. des Lithiumscarbonats auf den Stickstoffwechsel bei Gesunden.* Centralbl. f. med. Wissensch., 1890, p. 27.

(3) W. BECKMANN : *Exper. Untersuch. üb. den Einfl. des kohlens. und citronsauren Natrons auf die Ausscheid. der Alkalien.* Centralbl. f. d. med. Wiss., 1890, N° 15, p. 266.

(4) JAWEIN : Zeitschr. f. klin Med., 22, p. 43.

(5) O. PALLOP : Petersburg. med. Wochenschr., 1894, p. 27.

(6) K. SCHAUMANN : Centralbl. f. med. Wissensch , 1894, N° 23.

(7) D. LO MONACO : *Gli effetti delle acque alcaline sul consumo azotato e sulla formazione dell' acido urico.* Il Policlinico III, 1896, p. 345.



question de l'élimination de l'azote sans dire quelques mots de ce qu'on a appelé la cachexie alcaline :

Comme on l'a vu plus haut, la plupart des auteurs admettent l'augmentation de la quantité d'azote éliminé sous l'influence des alcalins; ils reconnaissent donc à ces substances le pouvoir d'exagérer les phénomènes de désassimilation et pensent que l'usage prolongé d'une médication alcaline est de nature à provoquer dans l'organisme des désordres graves. D'autres auteurs pensent que les eaux naturellement alcalines, VICHY par exemple, ne sont pas susceptibles de produire cette action nocive; tandis que les solutions de bicarbonate de soude préparées artificiellement pouvaient avoir des conséquences défavorables pour la nutrition générale du sujet.

RABUTEAU considérait les alcalins à fortes doses comme ayant une action déglobulinisante. Si l'on s'en rapporte à l'opinion défendue par HAYEM, SOULIER, etc. la cachexie alcaline serait la conséquence, non pas du médicament lui même, mais des conditions défavorables dans lesquelles on l'administre. Il n'existerait donc pas à proprement parler de cachexie alcaline; et si des troubles profonds de la nutrition sont parfois observés, ils résultent de l'administration intempestive du bicarbonate sodique.

Il persiste en tous cas sur la réalité de la cachexie alcaline, une obscurité qui dépend sans doute de la façon défectueuse dont on a fixé les conditions d'expériences. On n'a pas suffisamment tenu compte des conditions physiologiques ou pathologiques des sujets, des doses, du moment et de la voie d'introduction de la substance alcaline. Aussi l'étude systématique des alcalins présente-t-elle un intérêt théorique et pratique considérable.

Pour terminer cet exposé historique, nous signalerons brièvement les intéressantes recherches de L. FREDERICQ (1) sur la cause de l'apnée.

Partisan convaincu de la théorie chimique de la respiration, L. FREDERICQ avait déjà démontré le rôle capital joué par l'anhydride carbonique dans la production de la dyspnée. Il eût été intéressant de fournir la preuve directe que, inversement, la soustraction de CO_2 au sang provoque l'apnée. Or la soude fixe énergiquement l'acide carbonique; ce raisonnement amena L. FREDERICQ à tenter de diminuer la tension de CO_2 dans le sang par des injections intraveineuses de soude; cette diminution de tension devait diminuer ou même supprimer les mouvements

(1) L. FREDERICQ : *Sur la cause de l'apnée.* Bull. acad. royale de Belgique. Classe des sciences N° 7, p. 464-482, 1900.



respiratoires. Les résultats ne furent pas précisément ceux qu'attendait FREDERICQ qui attribue son insuccès au fait signalé par FODERA et RAGONA (1), à savoir que les injections intraveineuses de soude sont impuissantes à modifier l'alcanité du sang et partant à y changer la tension de l'anhydride carbonique; elles ne peuvent donc produire l'apnée.

CHAPITRE II.

Influence du bicarbonate et du carbonate sodiques administrés par la bouche au moment des repas chez le chien.

L'étude des échanges nutritifs dans les différents états physiologiques ou pathologiques ne peut avoir de valeur sérieuse que si l'on se place dans des conditions permettant de comparer rigoureusement les résultats fournis par l'expérimentation. La meilleure méthode est sans contredit celle qui consiste à placer au préalable les sujets en équilibre nutritif et à voir ensuite quelle est l'influence des différents facteurs que l'on veut étudier sans apporter aucune modification au régime alimentaire des animaux. C'est la méthode que nous avons suivie. Voici à grands traits la façon dont nous avons procédé pour arriver à notre but : Toutes les expériences ont été pratiquées simultanément sur des chiens recevant *proportionnellement à leurs poids exactement* les mêmes quantités d'aliments et de médicaments. Il est bon de choisir des chiens de même race pour éviter une cause d'erreur qui, pour être légère, pourrait cependant troubler quelque peu les résultats; on cherche également à avoir des animaux de poids très voisins.

Une fois les sujets trouvés, on les place dans des cages métalliques dont le fond est constitué par deux grillages dont les mailles ont des dimensions différentes : le grillage supérieur à mailles larges permet le passage des matières fécales qui sont arrêtées sur le second. Celui ci possède des mailles plus minces et laisse s'écouler l'urine dans un vase placé sous l'appareil. Les animaux sont d'abord laissés à jeun pendant 24 à 48 heures, de façon à leur faire accepter sans répugnance le nouveau régime auquel ils vont être soumis. Celui-ci se compose de pain, de lait et d'eau. On note chaque jour les quantités d'aliments fournies et l'on pèse également les animaux. Quand les poids de ces derniers se maintiennent constants, c'est que l'équilibre nutritif est établi. A partir de ce moment, on dose dans le lait, l'azote par le procédé de KJELDAHL; la graisse par

(1) FODERA et RAGONA : *Studie sull' alcalescenzia dell sangue.* Arch. d. farmac. e terap. t. 5, 1897.



l'acidobutyromètre de GERBER, la lactose par le polarimètre. La méthode de KJELDAHL permet de doser l'azote du pain, dont la fécule est estimée sous forme de glycose par le chauffage sous pression dans l'eau acidulée. Les urines et les fèces recueillies journellement sont examinées au point de vue de l'azote et des sels qu'elles contiennent; et ce, d'après les procédès suivants :

La méthode de KJELDAHL suivie de la décomposition du sulfate ammoniaque par l'hypobromite de soude permet de doser l'azote total de l'urine et des excréments solides.

Le dosage de l'urée se fait également à l'aide de l'appareil de DUPRÉ après précipitation des corps azotés autres que l'urée par l'acide phosphotungstique.

Le dosage de l'acide urique seul est impossible à faire exactement d'après les méthodes actuelles; aussi avons nous préféré doser les corps alloxuriques en bloc (acide urique et bases alloxuriques) et c'est encore à la décomposition par l'hypobromite que nous avons eu recours. Les sels et les corps alloxuriques sont d'abord précipités par $AgNO_3$. Le filtrat, débarrassé de l'excès de nitrate d'argent par NaCl, ne contient plus que l'azote total moins celui qui correspond aux corps alloxuriques dont on s'est séparé. Par différence, il est donc aisé de connaitre la part d'azote provenant de ces corps.

Les sels sous forme de chlorures ont été dosés directement dans l'urine par une solution titrée de $AgNO_3$ avec le chromate de potasse comme indicateur; les phosphates ont été recherchés par une solution titrée d'acétate d'urane; et la fin de la réaction était indiquée par la touche au ferrocyanure de potassium.

Enfin, dans l'urine l'alcalinité du liquide a été calculée d'après une solution titrée d'acide oxalique avec la phénolphtaléine comme réactif coloré.

Pour les matières fécales, le dosage des chlorures et des phosphates a été pratiqué comme pour l'urine après calcination préalable.

Ces différents procédés sont du reste plus complètement exposés dans les travaux de HENRIJEAN et CORIN (1).

Nous avons commencé par administrer à deux chiens des doses de bicarbonate de soude faibles (dix centigrammes par kilogramme d'animal).

---

(1) HENRIJEAN et CORIN : a) *Recherches sur l'act. physiol. et thérap. des iodures*. Arch. de Pharmacodynamie, 1896, vol. II et b) *Quelques modifications des procédés applicables à l'étude des échanges nutritifs*. Arch. de Pharmacodynamie, 1899, vol. VI.



La dose totale était incorporée à la ration alimentaire des bêtes. Pendant les cinq premiers jours et pendant les six derniers, les animaux ont reçu exclusivement du pain, du lait et de l'eau sans bicarbonate sodique; de telle sorte que la période d'administration de la substance alcaline a été en réalité de 29 jours pour chacun des deux sujets en expérience. Les tableaux I et II ci-dessous contiennent les valeurs de l'élimination quotidienne des sels et de l'azote par l'urine et les matières fécales.

Dans une autre série de recherches, les deux sujets ont absorbé pendant une période de quinze jours, des doses très fortes (un gramme de $NaHCO_3$ par kilogramme d'animal).

Nous avons ensuite étudié l'action de doses faibles de carbonate neutre de sodium dix centigrammes par kilogramme d'animal) pendant une période de quinze jours. (Tableaux V et VI.)

Il eût été intéressant de rechercher l'influence de doses fortes de carbonate neutre de sodium et aussi l'action physiologique de la soude introduite à faibles doses par la voie gastrique. Malheureusement les animaux se refusent à absorber leur nourriture; de plus nous avons introduit de force des quantités fortes de Na_2CO_3 par la sonde œsophagienne; il se produisit chez les animaux une diarrhée intense et on les vit se refuser à prendre toute nourriture. Force nous fut par conséquent d'abandonner cette partie du travail.

Envisageons maintenant les résultats obtenus et cherchons à en tirer des conclusions; nous allons pour cela reprendre chacune de nos expériences en particulier.

Expérience I (Chien en équilibre).

DATE	URINES							SELLES				ELIM. TOTALE			
	Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	360	1,494	1,264	0,213	1,664	0,252	Urines acides	0				1,494	1,664	0,253	Chien normal pesant 5280 gr.
2	360	1,526	1,278	0,216	2,12	0,311		0				1,526	2,12	0,311	
3	580	1,507	1,281	0,314	1,24	0,326		55	0,687	0,792	1 617	2,194	2,032	1,943	
4	500	1,612	1,382	0,208	1,028	0,314		12	0,149	0,171	0,31	1,761	1,199	0,624	
5	400	1,596	1,339	0,271	1,117	0,247		30	0,324	0,289	0,639	1,92	1,306	0,886	
Moyennes :		**1,547**	**1,308**	**0,244**	**1,495**	**0,280**			**0,232**	**0,250**	**0,512**	**1,778**	**1,66**	0,8	
6	390	1,591	1,302	0,287	1,849	0,319	Urines neutres ou très faiblement alcalines	0				1,591	1,849	0,319	Administration de 55 centigr. $NaHCO_3$ per os chaque jour.
7	410	1,634	1,311	0,341	1,923	0,356		0				1,634	1,923	0,356	
8	410	1,711	1,347	0,356	1,817	0,4		20	0,273	0,315	0,678	1,984	2,132	1,078	
9	450	1,788	1,336	0,394	2,156	0,607		0				1,788	2,156	0,607	
10	440	1,713	1,323	0,04	2,021	0,514		30	0,301	0,347	0,841	2,014	2,368	1,355	
11	410	1,811	1,496	0,309	2,34	0,509		0				1,811	2,34	0,509	
12	475	1,645	1,296	0,329	1,558	0,417		25	0,416	0,464	0,734	2,061	2,015	1,151	
13	334	1,732	1,355	0,361	1,986	0,518		48	0,614	0,693	1,312	2,346	2,679	1,83	
14	370	1,638	1,281	0,333	1,572	0,596		35	0,276	0,3	0,713	1,914	1,872	2,468	
15	360	1,646	1,293	0,356	1,724	0,604		0				1,646	1,724	0,614	
16	415	1,629	1,263	0,317	1,657	0,488		50	0,592	0,484	1,007	2,221	2,141	1,495	
17	390	1,672	1,303	0,347	1,934	0,439		0				1,672	1,934	0,439	
18	440	1,59	1,229	0,364	1,843	0,513		0				1,59	1,843	0,513	
19	310	1,624	1,254	0,328	1,499	0,6		12	0,185	0,213	0,395	1,809	1,712	0,995	
20	380	1,63	1,437	0,214	1,503	0,425		40	0,570	0,462	0,967	2,2	1,965	1,392	
Moyennes :		**1,68**	**1,308**	**0,333**	**1,825**	**0,487**			**0,215**	**0,218**	**0,443**	**1,805**	**2,043**	**0,930**	
21	360	1,878	1,303	0,525	0,782	0,152	Urines très faiblement alcalines	0				1,878	0,782	0,152	
22	420	1 664	1,310	0,307	1,511	0,323		0				1,664	1,511	0,323	
23	385	1,592	1,261	0,296	1,483	0,266		0				1,592	1,483	0,266	
24	310	1,478	1,156	0,3	1,227	0,259		95	1,261	1,315	2,139	2,739	2,542	2,398	
25	350	1,691	1,299	0,334	1,723	0,415		0				1,691	1,723	0,415	
26	430	1,903	1,428	0,434	2,035	0,428		30	0,436	0,412	0,652	2,339	2,447	1,080	
27	380	1,724	1,306	0,378	1,876	0,341		20	0,263	0,243	0,419	1,987	2,119	0,760	
28	400	1,517	1,279	0,217	1,494	0,604		0				1,517	1,494	0,604	
29	295	1,636	1,314	0,284	1,749	0,319		40	0,496	0,503	0,873	2,132	2,252	1,292	
30	415	1,497	1,217	0,216	1,628	0,506		0				1,497	1,628	0,506	
31	400	1,668	1,242	0,405	1,63	0,232		0				1,668	1,63	0,332	
32	400	1,529	1,207	0,286	1,314	0,212		27	0,524	0,388	0,436	2,053	1,702	0,648	
33	386	1,471	1,164	0,288	1,942	0,438		0				1,471	1,942	0,438	
34	375	1,452	1,193	0,239	1,638	0,517		15	0,116	0,231	0,214	1,568	1,869	0,731	
Moyennes :		**1,621**	**1,263**	**0,323**	**1,673**	**0,354**			**0,211**	**0,211**	**0,338**	**1,832**	**0,702**	**0,702**	
35	375	1,584	1,322	0,236	1,678	0,446		0				1,584	1,678	0,446	Suppression du bicarbonate sodique
36	400	1,362	1,134	0,205	1,036	0,384	Urines acides	0				2,362	1,036	0,384	
37	390	1,363	1,123	0,198	2,007	0,259		40	0,470	0,616	0,537	1,896	2,623	0,796	
38	345	1,334	1,078	0,217	1,221	0,176		0				1,334	1,221	0,176	
39	360	1,411	1,205	0,178	1,248	0,332		10	0,155	0,168	0,265	1,566	1,416	0,587	
40	380	1,307	1,101	0,164	1,574	0,264		14	0,192	0,235	0,312	1,499	1,809	0,576	
Moyennes :		1,397	1,16	0,194	1,461	0,310			0,137	0,169	0,186	1,534	1,631	0,496	

Le poids de l'animal est descendu à 5070 gr. le 40e jour de l'expérience.

Expérience II (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	335	1,718	1,439	0,267	1,683	0,234	Urines acides	0				1,718	1,683	0,234	Chien normal pesant 6000 gr.
2	440	1,904	1,964	0,224	1,656	0,270		0				1,904	1,656	0,270	
3	490	1,675	1,434	0,189	1,536	0,219		28	0,314	0,415	0,79	1.987	1,951	1,009	
4	400	1,8	1.564	0,241	1,764	0,325		20	0,217	0,83	0,931	1,781	2,594	1,256	
5	447	1,717	1,458	0,237	1,360	0,273		40	0,413	0,624	0,856	2,130	1,984	1,129	
Moyennes :		**1,762**	**1,512**	**0,231**	**1,589**	**0,264**			**0,189**	**0,374**	**0,515**	**1,941**	**1,973**	**0,779**	
6	410	1,753	1,497	0,239	1,906	0,913	Urines très faiblement alcalines ou neutres	0				1,753	1,906	0,913	Administration de 60 centigr. $NaHCO_3$ per os chaque jour.
7	325	1,801	1,607	0,185	1,894	0,947		36	0,261	0,79	0,58	2,062	2,684	1,527	
8	412	1,723	1,494	0,206	1,923	1,123		28	0,348	0,814	0,615	2,071	2,737	1,738	
9	340	1,746	1,529	0,207	2,014	1,016		40	0,519	0,57	1,009	2,265	2,584	2,025	
10	370	1,816	1,587	0,173	1,825	1,074		40	0.536	0,575	1,212	2,352	2,361	2,296	
11	425	1,764	1,516	0,233	1,741	0,968		15	0,164	0,45	0,411	1,928	2,191	1,379	
12	400	1,734	1,397	0,314	2,007	1,034		42	0,322	0.873	0,916	2,056	2,880	1,950	
13	370	1,826	1,613	0,187	1,965	1,121		28	0,295	0,628	0,419	2,121	2,593	1,540	
14	310	1,766	1,605	0,159	1,864	1,056		0				1,766	1,864	1,056	
15	315	1,858	1,494	0,246	2,123	0.904		32	0,281	0,623	0,434	2,139	2,746	1,338	
16	325	1,789	1,591	0,178	1,972	0,824		16	0,203	0.217	0,54	1,992	2,189	1,364	
17	370	1,778	1,576	0,189	2,240	1,127		30	0,431	0,542	0,865	2,209	2,782	1,992	
18	400	2,046	1,641	0,317	1,745	1,314		0				2,046	1,745	1,314	
19	390	1,813	1,396	0,346	1,306	0,986		0				1,813	1,306	0,986	
20	420	1,972	1,577	0,371	1,363	0,713		46	0,406	0,871	0,642	2,378	2,234	1,355	
Moyennes :		**1,812**	**1,548**	**0,250**	**1,858**	**1,01**			**0,251**	**0,485**	**0,51**	**2,063**	**2,354**	**1,52**	
21	425	1.916	1,449	0,396	1,952	0,249	Urines alcalines	0				1,916	1,952	0,249	
22	483	1,748	1,395	0,279	1,726	0,306		16	0,214	0,29	0,386	1,962	1,816	0,692	
23	375	2,121	1,707	0,385	1,784	0,417		0				2,121	1,784	0.417	
24	355	1,836	1,580	0,216	1.428	0,265		0				1,836	1,428	0,265	
25	410	1,761	1,357	0,347	1,807	0,388		35	0,494	0,503	0,718	2,255	2,308	1,106	
26	360	2,042	1,648	0,381	1,666	0,426		75	1,103	0,942	0,984	3,145	2,608	1,410	
27	305	1,566	1,255	0,284	1,310	0,315		0				1,566	1,310	0,315	
28	430	1,809	1.546	0,223	1,873	0,265		0				1,809	1,873	0 265	
29	610	1,626	1,331	0,256	1,533	0,269		0				1,626	1.533	0,269	
30	540	2,314	1,730	0,536	1,745	0,596		80	1,050	1,557	2,131	2,364	3,302	2,727	
31	320	1,345	1,111	0,198	1,614	0,214		25	0,371	0,316	0,334	1,716	1,730	0,548	
32	345	1,747	1,414	0,303	1,824	0,307		0				1,747	1,824	3,307	
33	450	1,779	1,382	0,362	1,851	0,481		44	0.735	0,688	0,804	2,514	2,539	1,285	
24	165	1,221	0,937	0,247	1,193	0,283		58	0.518	1,294	1,326	1,739	2,487	0,609	
Moyennes :		**1,772**	**1,437**	**0,244**	**1,695**	**0,377**			**0,463**	**0,4**	**0,464**	**2,235**	**2,065**	**0,841**	
35	380	1,815	1,465	0,312	1,624	0,217	Urines acides	0				1,815	1,624	0,217	Suppression du bicarbonate sodique.
36	335	1,673	1,366	0,273	1,433	0,191		37	0,254	0,712	0,923	1,927	2,145	1,114	
37	360	1,569	1,365	0,162	1,196	0,159		40	0,168	0,437	0,643	1,727	1,633	0,802	
38	410	1,723	1,424	0,265	1,522	0,204		0				1,723	1,522	0,204	
39	400	1,815	1,499	0,292	1,671	0,263		32	0,211	0,531	0,753	2,026	2,202	1,016	
40	400	1,427	1,302	0,098	1.444	0,187		50	0,487	0,919	1,127	1,914	2,363	1,314	
Moyennes :		**1,641**	**1,4**	**0,231**	**1,466**	**0,203**			**0,183**	**0,43**	**0,566**	**1,824**	**1,896**	**0,869**	

Le poids de l'animal est descendu à 5850 gr. le 40e jour de l'expérience.

Expérience III (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr. (NaOH)	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	440	2,494	1,304	0,187	2,992	0,352	Urines acides	0				1,494	2,992	0,352	Chien normal pesant 5740 gr.
2	385	1,852	1,619	0,201	2,508	0,411		30	0,379	0,613	0,377	2,231	3,121	0,788	
3	407	1,406	1,256	0,127	1,722	0,309		30	0 416	0,776	0,394	1,822	2,448	0,703	
4	420	1,256	1,140	0,112	1,596	0,283		0				1,256	1,596	0,283	
5	475	1,351	1,172	0,176	2,849	0,261		0				1.351	2,849	0,261	
Moyennes :		**1,372**	**0,29**	**0,161**	**2,32**	**0,322**	—		**0,16**	**0,268**	**0,154**	**1,62**	**2,588**	**0,476**	
6	410	1,216	1,014	0,197	2,378	0,310	0	50	0,518	1,414	1,047	1,734	2,79[illegible]	1,357	Administration de 6 gr. de bicarbonate sodique per os chaque jour
7	450	1,741	1,518	0,203	1,933	0,337	1,24	38	0,286	0,769	0,543	2,027	2,702	0,880	
8	413	1,604	1,436	0,172	1,647	0,428	1,35	0				1,604	1,647	0,428	
9	600	1,722	1,506	0,194	2,2	0,84	1,73	16	0,168	0,341	0,212	1,890	2,541	1,052	
10	500	1,625	1,347	0,271	1,75	0,687	1,09	0				1,665	2,75	0,687	
11	480	1,654	1,393	0,223	1,947	0,634	2,17	28	0,262	0,712	0,429	1,916	2,659	1,063	
12	435	1,599	1,307	0,264	1,817	0,728	1,31	0				1,599	1,817	0,728	
13	400	1,672	1,5	0,139	2,685	0,816	1,64	55	0,432	0,91	0,689	2,104	3,585	1,505	
14	370	1,684	1,435	0,179	1,981	0.874	1,14	0				1,684	1,981	0,874	
15	465	1,629	1,406	0,194	1,934	0,724	1,91	24	0,228	0,473	0,319	1,857	2,407	1,043	
16	490	1,824	1,587	0,212	2,010	0,924	1,43	36	0,286	0,624	0,507	2,110	2,624	1,431	
17	500	1,784	1,492	0,228	2,122	0,793	1,37	0				1,784	2,122	0,793	
18	530	1,93	1,684	0,174	2,133	0,863	0,948	15	0,2	0,234	0,336	2,13	2,367	1,199	
19	455	2,014	1,721	0,242	2,275	0,805	1,56	40	0,631	1,427	1,136	2,654	3,702	1,941	
20	425	1,722	1,375	0,335	1,881	1,071	1,59	10	0,147	0,196	0,231	1,859	2,077	1,302	
Moyennes ;		**1,694**	**1,481**	**0,215**	**2,113**	**0,718**	**1,46**		**0,21**	**0,46**	**0,36**	**1,904**	**2,573**	**1,079**	

Le poids de l'animal est descendu à 5830 grammes le 20e jour.

Expérience IV (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr. (NaOH)	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	410	1,546	1,318	0,206	1,827	0,817	Urines acides	0				1,546	1,827	0,817	Chien normal pesant 5200 gr.
2	520	1,784	1,492	0,228	2,122	0,793		0				1,784	2,122	0,793	
3	600	1,717	1,438	0,241	1,734	1,314		0				1,717	1,734	1,314	
4	490	1,389	1,217	0,144	3,432	0,238		35	0,352	0,917	0,863	1,741	4,349	1,101	
5	370	1,604	1,359	0,213	1,824	0,319		0				1,604	1,824	0,319	
Moyennes :		**1,6**	**1,36**	**0,206**	**2,16**	**0,69**			**0,07**	**0,183**	**0,172**	**1,87**	**2,34**	**0,862**	
6	406	2,217	1,848	0,317	2,461	0,210	0	30	0,234	0,633	0,817	2,451	3,094	1,027	Administration de 5 gr. de bicarbonate sodique per os chaque jour.
7	410	2,171	1,853	0,306	2,788	0,256	0	0				2,171	2,788	0,256	
8	405	1,852	1,619	0,201	3,206	0,544	0,914	0				1,852	3,206	0,544	
9	410	1,615	1,416	0,158	2,542	0,42	0,652	55	0,361	1,946	1,131	1,976	4,488	1,551	
10	410	1,776	1,392	0,156	2,094	0,338	1,735	35	0,259	0,683	0,864	2,035	2,777	1,202	
11	450	2,006	1,687	0,243	2,35	0,9	1,212	0				2,006	2,35	0,9	
12	450	1,917	1,628	0,256	2,07	1,125	1,345	42	0,378	0,932	0,736	2,295	3,102	1,125	
13	510	1,884	1,588	0,260	2,314	0,946	1,343	30	0,173	1,27	0,815	2,057	3,129	1,761	
14	470	1,935	1,666	0,198	1,994	0,966	1,065	40	0,353	0,887	0,668	2,288	2,881	1,634	
15	450	2,112	1,796	0,268	1,859	0,984	1,110	15	0,113	0,548	0,349	2,225	2,407	1,333	
16	460	1,116	1,808	0,171	2,436	1,306	0,526	0				2,116	2,436	1,306	
17	490	1,813	1,546	0,212	2,241	1,048	1,851	0				1,813	2,241	1,048	
18	370	1,832	1,523	0,217	1,996	0,842	1,363	30	0,418	0,711	0,526	2,250	2,707	1,368	
19	425	1,725	1,384	0,328	2,21	1,109	1,108	95	1,018	1,914	0,597	2,743	4,124	1,706	
20	460	1,802	1,533	0,238	2,522	1,150	0,652	0							
Moyennes :		**1,918**	**1,619**	**0,242**	**2,38**	**0,8**	**0,952**		**0,207**	**0,635**	**0,433**	**2,125**	**3,015**	**1,385**	

Le poids de l'animal est tombé à 5010 grammes le 20e jour.



Expérience V (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	360	1,264	1,029	0,213	1,66	0,25	Urines acides	0				1,264	1,66	0,25	Chien normal pesant 3520 gr.
2	360	1,278	1,056	0,216	2,12	0,31		0				1,278	2,12	0,31	
3	580	1,231	1,017	0,194	1,24	0,326		55	0,528	1,43	1,617	1,759	2,57	1,943	
4	500	1,382	1,091	0,268	1,02	0,364		12	0,103	0,29	0,27	1,485	1,31	0,634	
5	400	1,339	1,103	0,271	1,11	0,25		30	0,322	0 831	0,766	1,661	1,941	1,016	
Moyennes :		1,303	1,042	0,23	1,45	0,3			0,19	0,51	0,53	1,493	1,96	0,83	
6	410	1,347	1,14	0,189	2,53	0,35	Urines acides ou légérem. alcalines	0				1,347	2,53	0,35	Administration de 55 centigr. Na_2CO_3 per os chaque jour.
7	480	1,476	1,224	0,213	2,02	0,37		38	0,413	0,49	0,68	1,889	2,51	1,05	
8	430	1,615	1,326	0,267	1,76	0,41		34	0,374	0,54	0,81	1,989	2,30	1,22	
9	450	1,786	1,508	0,271	2,34	0,46		33	0,391	0,38	0,52	2,177	2,72	0,98	
10	445	1,736	1,551	0,237	2,36	0,73		0				1,736	2,36	0,73	
11	355	1,564	1,343	0,194	1,607	0,621		28	0,275	0,51	0,43	1,839	2,11	1,05	
12	390	1,628	1,365	0,274	1,954	0,59		0				1,628	1,954	0,59	
13	375	1,904	1,66	0,283	1,596	0,35		70	0,727	1,63	1,32	2,631	2,653	1,67	
14	410	1,718	1,439	0,226	1,564	0,461		0				1,718	1,564	0,46	
15	425	1,612	1,309	0,287	1,349	0,734		0				1,612	1,35	0,73	
16	380	1,596	1,284	0,261	1,178	0,59		0				1,596	1,17	0,59	
17	360	1,817	1,409	0,332	1,421	0,43		105	1,078	1,96	1,89	2,895	1,42	0,43	
18	430	1,669	1,376	0,269	1,342	0,88		0				1,669	1,342	0,88	
19	560	1,807	1,358	0,407	1,317	0,42		46	0,399	0,61	0,74	2 206	1,92	1,16	
20	415	1,784	1,334	0,398	1,404	0,51		20	0,218	0,47	0,38	2,002	1,80	0,89	
Moyennes :		1,76	1,374	0,27	1,67	0,51			0,277	0,477	0,49	1,847	2,14	1,00	

Le poids de l'animal est descendu à 5190 grammes le 20e jour.

Expérience VI (Chien en équilibre).

DATE	URINES Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Alcali en gr.	SELLES Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	ELIM. TOTALE Az. total	NaCl	P_2O_5	
1	490	1,836	1,579	0,247	1,713	0,41	Urines acides	55	0,497	1,63	1,28	2,333	3,34	1,69	Chien normal pesant 7530 gr.
2	510	1,864	1,580	0,254	2,152	0,37		0				1,864	2,15	0,37	
3	530	1,583	1,284	0,238	1,914	0,56		0				1,583	1,91	0,56	
4	470	1,646	1,348	0,267	1,635	0,25		113	1,063	3,14	2,87	2,709	4,77	3,12	
5	500	1,832	1,517	0,279	2,021	0,33		0				1,832	2,02	0,33	
6	500	2,317	1,854	0,412	2,536	0,61		27	0,283	0,736	0,57	2,6	3,26	1,18	
Moyennes :		1,862	1,528	0,28	1,866	0,42			0,307	0,91	0,768	2,168	2,77	1,2	
7	560	1,711	1,460	0,231	2,99	0,42	Urines légèrement alcalines ou faiblement acides	Toutes les selles réunies ont été desséchées ensemble. Leur analyse donne les chiffres suivants :							Administration de 75 centigr. de Na_2CO_3 per os chaque jour.
8	550	2,768	2,151	0,496	3,21	0,61									
9	570	2,048	1,714	0,217	2,50	0,84									
10	490	2,256	1,818	0,349	3,43	0,90									
11	405	2,905	2,433	0,482	1,72	0,68									
12	480	2,377	2,024	0,315	2,46	1,12									
13	520	2,029	1,813	0,183	1,659	0,63									
14	610	1,996	1,604	0,364	1,82	0,94		347	4,481	1,727	1,362				
15	530	2,734	2,356	0,319	2,84	0,36									
16	475	2,177	1,864	3,270	2,78	0,23									
17	480	2,283	2,005	0,241	1,93	0,98									
18	500	2,871	2,326	0,466	2,37	0,54									
19	460	2,432	2,058	0,327	2,09	0,41									
20	510	2,17	1,867	0,113	2,54	0,87									
Moyennes :		2,348	1,964	0,306	2,38	0,68			0,32	1,23	0,97	2,798	3,61	1,65	

Le poids de l'animal est descendu à 7265 grammes le 20e jour.



Conclusions.

1° *Doses faibles de* $NaHCO_3$.

Si l'on examine attentivement les tableaux qui précèdent, on peut constater sous l'influence de doses faibles de bicarbonate sodique, une augmentation de l'azote total éliminé par les urines et les excréments solides. Mais on remarquera que c'est exclusivement l'azote urinaire qui est influencé, l'azote fécal n'étant pas modifié. Un fait important à relever c'est que la diurèse n'est nullement modifiée par l'absorption de la substance alcaline. On doit donc considérer cette augmentation de la quantité d'azote éliminé comme étant due à une désassimilation plus active et non pas à une sorte de lavage de l'organisme résultant d'un relèvement de la diurèse.

L'azote uréique se maintient au même taux qu'avant l'administration du bicarbonate. Il faut donc admettre que le bicarbonate sodique, tout en augmentant les oxydations, ne favorise que les oxydations incomplètes.

Pendant les six derniers jours de l'expérience, période pendant laquelle le bicarbonate sodique a été supprimé, on voit l'élimination totale de l'azote descendre rapidement pour atteindre un taux inférieur à celui qu'elle avait avant l'absorption de $NaHCO_3$. Cette diminution porte aussi bien sur l'azote uréique que sur l'azote total; les sels sont également éliminés en moins grande quantité. Il se produit donc un retard des fonctions d'assimilation et de désassimilation exagérées précédemment par l'absorption du bicarbonate sodique.

Les urines deviennent alcalines, mais à un degré si faible que le dosage de leur alcalinité ne présente aucun intérêt; la réaction alcaline peut disparaître pour redevenir faiblement acide ou même neutre.

2° *Doses fortes de* $NaHCO_3$.

Ici les résultats deviennent beaucoup plus appréciables : En ce qui concerne l'urine, la diurèse restant normale, il se produit un relèvement de l'élimination de l'azote total atteignant respectivement pour les deux animaux 23 °/₀ et 19 °/₀; l'azote uréique augmente également dans des proportions notables 14 °/₀ et 18 °/₀.

L'azote total des urines et des matières fécales subit également une augmentation de 17 et 27 °/₀.

Les doses fortes de $NaHCO_3$ sont donc incontestablement favorables aux oxydations complètes.

La teneur des excreta en sels a subi une oscillation ascendante considérable 18 et 37 °/₀. Les urines sont devenues fortement alcalines et



cela, d'une manière permanente; le quart environ du carbonate introduit se retrouve dans l'urine sous forme alcaline.

Pendant la période de repos pendant laquelle nous laissions les animaux après chaque expérience, le second animal (expérience IV) est mort après un amaigrissement extrême survenu en six jours. L'autopsie pratiquée dix heures après la mort, n'a montré aucune altération macroscopique bien nette des viscères thoraciques. Quant à ceux de l'abdomen, le foie, la rate et l'estomac étaient indemnes de lésions pathologiques. Il n'en était pas de même de l'intestin qui était le siège de foyers hémorragiques sous-muqueux assez étendus et disséminés sans localisations spéciales dans toute l'étendue de l'intestin grêle. Le gros intestin était libre de toute altération. On ne peut attribuer à ces hémorragies intestinales chez le chien de valeur bien grande; on les trouve très fréquemment à l'autopsie d'animaux morts brusquement à la suite d'un traumatisme opératoire, à la suite d'une saignée, etc. Il en résulte que la cause de la mort de notre sujet n'a pas pu être élucidée.

3° *Doses faibles de* Na_2CO_3.

Les doses faibles (10 centigr. par kilogramme d'animal) administrées par la bouche avec la nourriture produisent une augmentation considérable de l'élimination azotée par l'urine : 24 et 27 °/₀ pour chacun de nos deux animaux.

L'azote uréique de l'urine s'est accru également dans des proportions fort nettes : 30 et 26 °/₀.

L'azote total des urines et des fèces réunies, fournit une augmentation de 30 et 29 °/₀.

Les urines sont devenues faiblement alcalines avec retour parfois vers une réaction légèrement acide; la teneur en sels des urines et des matières fécales s'est accrue de façon très variable chez les deux chiens; tandis que l'augmentation atteignait seulement 13 °/₀ pour le premier (expérience V), l'autre donnait une majoration de 34 °/₀.

Les doses faibles de carbonate neutre de sodium augmentent donc les oxydations organiques et poussent celles-ci jusqu'à leurs limites ultimes. Le carbonate neutre de sodium possède sur la nutrition des effets analogues à ceux du bicarbonate sodique; mais il permet à l'organisme de brûler plus complètement les matières azotées que ne le fait le bicarbonate. Pour obtenir avec ce dernier des résultats analogues, il faut administrer des doses considérables du produit.

Il eût été intéressant de rechercher l'action physiologique de la soude



caustique administrée à faibles doses par la même voie gastrique; mais, nous l'avons signalé plus haut déjà, les animaux refusent d'absorber l'alcali. Un point qui ne pouvait être négligé dans l'étude que nous avons entreprise, est le suivant : sous quelle forme s'élimine la soude introduite dans l'organisme par la voie sanguine?

Nous avons vu dans l'introduction, que FODERA et RAGONA utilisant l'introduction intraveineuse de soude, n'étaient pas parvenus à augmenter durablement l'hémoalcalinité; et que d'autre part, voulant produire l'apnée par diminution de la tension de CO_2 dans le sang, L. FREDERICQ pratiqua sans résultat des injections intravasculaires de soude; ce dernier, auteur se basant sur les données fournies par FODERA et RAGONA et ses expériences personnelles (mesure de la capacité de dissolution du sang vis-à-vis de CO_2 avant et après une injection de soude), conclut que la soude ne peut diminuer la tension de CO_2 dans le sang et partant qu'elle est impuissante à produire l'apnée.

En présence de ces conclusions, on était fondé à admettre que la soude trouve dans le sang un acide libre auquel elle se combinait de préférence à CO_2. Si l'on démontrait la saturation de NaOH par un corps autre que CO_2, on donnait immédiatement une excellente explication des données fournies par L. FREDERICQ et par FODERA et RAGONA. Tel est le but que nous avons poursuivi dans un chapitre suivant.

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier.

Chloralose et inhibition,

PAR

E. HÉDON et C. FLEIG.

Dans un précédent mémoire (1) nous avons montré le parti qu'on peut tirer du chloralose pour l'étude des réflexes respiratoires; dans le cours de nos expériences nous avons été frappés par la facilité, avec laquelle on pouvait provoquer chez les animaux l'apparition de certains phénomènes inhibitoires, et le but du mémoire actuel est de mettre en relief l'influence du chloralose sur la production de ces derniers phénomènes.

Parmi les animaux chloralosés, la plupart présentent une anesthésie calme; d'autres au contraire offrent une période d'excitation d'intensité et de durée variables, soit immédiatement après l'injection, soit à une phase plus ou moins avancée de la narcose. Ces phénomènes d'excitation peuvent être de nature très diverse; ils varient depuis le simple frisson jusqu'aux convulsions les plus nettes; le plus souvent ils sont représentés par un tremblement général d'amplitude plus ou moins grande. Bien que ces divers mouvements présentent de grandes différences dans leurs caractères et qu'ils ne semblent point relever tous d'une même cause, il est cependant possible de les inhiber en soumettant l'animal à certaines excitations sensitives, en général violentes. Les excitations capables de produire ce résultat sont assez nombreuses et varient suivant l'animal, mais il en est certaines qui paraissent avoir chez les animaux chloralosés un caractère inhibitoire général assez net. Ce n'est pas seulement les

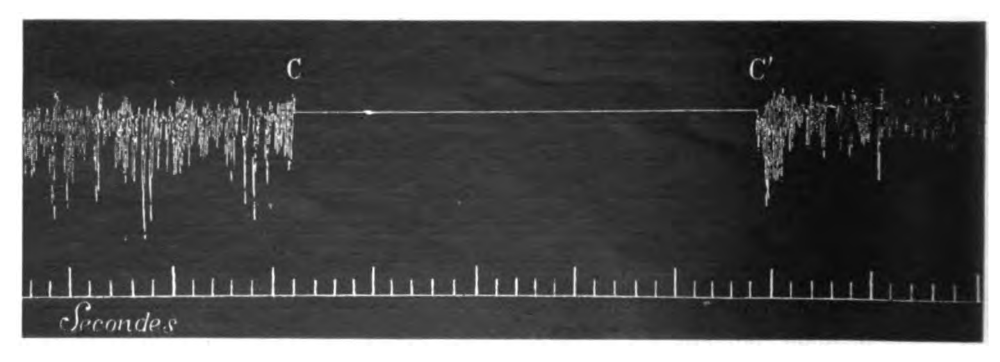
(1) *Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires.* Arch. intern. de Pharm. et de Thér., 1903, XI, p. 361—380.

mouvements spontanés survenus par le fait de l'anesthésie que l'on peut ainsi inhiber, mais encore certains mouvements provoqués par diverses excitations. Il convient donc de séparer pour la description, les phénomènes d'inhibition de mouvements spontanés, de ceux qui peuvent prendre naissance à la suite de mouvements produits par certaines excitations déterminées.

Inhibition de mouvements spontanés.

Les mouvements spontanés que nous avons observés chez certains animaux chloralosés ont été des convulsions, des secousses, des tremblements ou des mouvements respiratoires modifiés, tous ces mouvements survenant soit immédiatement après l'injection, soit au cours ou à la fin de l'anesthésie.

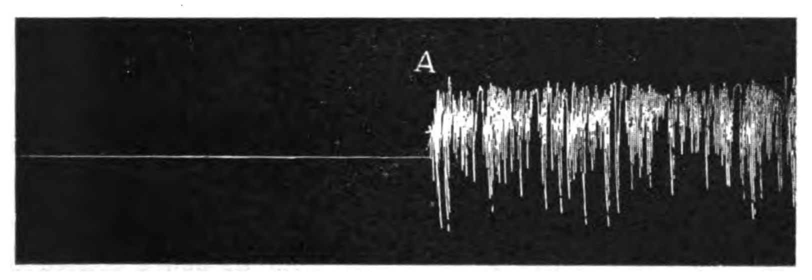
Le cas suivant est un des plus typiques que nous ayons observés. Un chien bouledogue, de 8,650 kilogr., ayant reçu par une veine 70 c.c. de chloralose à 1 °/₀ (soit 0,08 gr. par kilogr.) fut pris, ***tout de suite après l'injection***, de convulsions cloniques, généralisées et persistantes, affectant la forme d'un violent tremblement, secouant l'animal tout entier dans ses liens, et par moment ébranlant la table de vivisection. Il ne s'agissait évidemment point là d'un frisson thermique; la température de l'animal demeura d'ailleurs pendant toute la durée de l'expérience aux environs de 39°C. Or, si l'on venait à exercer une compression continue sur le thorax,



Tracé 1. — Chien 8,650 kilogr., chloralosé à 0,08 gr. par kilogramme.
Convulsions enregistrées au moyen d'un myographe constitué par deux tambours conjugués, l'un des deux styles étant relié à une patte postérieure.
Inhibition des convulsions par la compression du thorax de C en C'.

les convulsions cessaient ***immédiatement et totalement***, pour reprendre aussitôt après la compression (tracé 1); cependant une compression un peu prolongée, de 3 minutes par exemple, amenait l'arrêt du tremblement

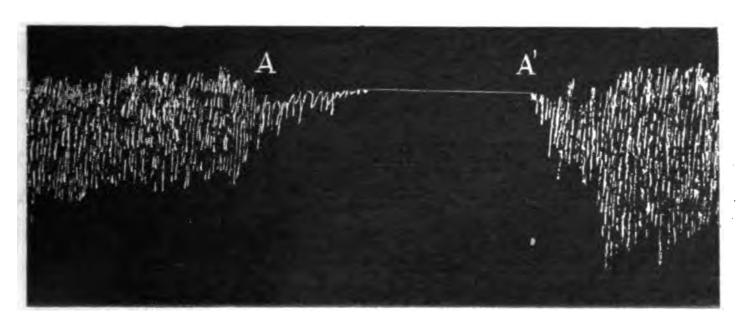
pendant un quart d'heure; puis les convulsions reprenaient spontanément avec leur intensité première. Lorsque, à la suite de l'inhibition, les convulsions étaient arrêtées et l'animal parfaitement immobile, on pouvait d'ailleurs provoquer à volonté l'agitation en chatouillant légèrement



Tracé 2. — Même chien que pour le tracé 1.
Réapparition des convulsions par frôlement de la peau du thorax en A.

la peau (tracé 2) ou en produisant un choc sur la table, et l'inhiber de nouveau par la compression du thorax. L'action inhibitoire de la compression sur les convulsions a déjà été indiquée accidentellement dans notre précédent mémoire où l'on peut voir sur le tracé pneumographique inscrites très nettement les secousses convulsives du thorax et leur disparition pendant le temps de la compression (1).

Dans le mécanisme de l'action inhibitrice de la compression du thorax les pneumogastriques ne paraissent point intervenir, car le phénomène persiste encore après leur section.



Tracé 3. — Même chien que pour le tracé 1.
Inhibition des convulsions par le pincement du pli cutané abdomino-crural de A en A'
avec une pince à forcipressure.

La compression du thorax n'était d'ailleurs pas le seul moyen capable d'arrêter les convulsions. De nombreuses excitations sensitives fortes qui

(1) Loc. cit., p. 364 et fig. 3.

sur l'animal eussent produit de la douleur, comme un fort pincement de la peau avec une pince à forcipressure, ou l'excitation faradique de certains nerfs sensitifs, tels que le crural, modéraient ou arrêtaient même tout à fait le tremblement. Certaines régions cutanées étaient plus favorables à la production du phénomène d'inhibition : ainsi le pli cutané abdomino-crural était certainement un lieu d'élection; son pincement arrêtait les convulsions (tracé 3); toutefois l'inhibition ne persistait pas plus longtemps que l'excitation. Au contraire, on n'obtenait aucun résultat par le pincement de la peau d'autres régions, telles que la peau d'un membre, du cou, de la lèvre, de l'oreille, de la paupière.

On supprimait encore les convulsions par l'insufflation pulmonaire (tracé 4), mais avec moins de facilité que pour les autres excitations



Tracé 4. — Même chien que pour le tracé 1.
Inhibition des convulsions par l'insufflation pulmonaire de I en I'.

efficaces; malgré l'insufflation il restait encore un certain tremblement qui disparaissait complètement, si pendant l'insufflation on faisait la compression du thorax.

Contrairement à ce qui avait lieu pour la compression du thorax, l'insufflation pulmonaire était dépourvue de tout effet après la section des vagues.

L'excitation du bout central d'un vague produisait encore une certaine inhibition des convulsions, même lorsqu'elle était assez faible pour ne point arrêter la respiration; mais l'effet inhibitoire ne persistait pas après la cessation de l'excitation.

Chez ce chien la production de phénomènes d'inhibition avait lieu, comme on le voit, avec la plus grande facilité.

D'autres animaux ont présenté des phénomènes semblables, quoiqu'à un degré moins marqué. Chez un lapin ayant reçu 0,10 gr. de chloralose par kilogr. en injection intraveineuse, de violentes secousses convulsives

de tout le corps persistantes étaient totalement inhibées par des excitations semblables aux précédentes. Ces convulsions survenues de suite après l'injection étaient arrêtées pendant 10 minutes, après une compression du thorax d'une durée de 2 minutes; un peu plus tard il suffisait d'une compression du thorax de 30 secondes pour les enrayer pendant une demi-heure; elles reprenaient alors à la suite d'un choc donné sur la table ou d'un frôlement de la peau; de même le pincement du pli abdomino-crural le faisait cesser et son effet pouvait encore se manifester consécutivement à l'excitation pendant 5 à 10 minutes. D'autres excitations comme le pincement de l'oreille restaient inefficaces et d'autres au contraire augmentaient les convulsions, telles que le pincement d'une narine.

Dans les cas précédents les secousses observées étaient produites aussitôt après l'injection de chloralose. Dans d'autres cas les phénomènes convulsifs apparaissent plus tardivement dans le cours de l'anesthésie, plusieurs heures après l'injection; ces convulsions qui peuvent avoir une très grande amplitude ne paraissent pas dues d'ailleurs au refroidissement de l'animal, et diffèrent du frisson thermique dont il sera question plus loin. Par exemple, chez un lapin ayant reçu 0,10 gr. de chloralose par kilogramme, on vit apparaître 2 heures après l'injection des secousses très violentes, généralisées à tout le corps, consistant en un mouvement d'extension générale (tête, membre, colonne vertébrale, queue) et se reproduisant à peu près rythmiquement une fois toutes les six secondes environ; la température de l'animal était d'ailleurs normale. Ces convulsions cessaient totalement par la compression du thorax, la compression un peu forte d'un membre, surtout du membre antérieur, saisi à pleine main au niveau de sa racine. Elles étaient très notablement diminuées par une excitation un peu violente de la peau.

Chez beaucoup d'animaux les mouvements convulsifs sont beaucoup moins intenses et consistent simplement en un tremblement plus ou moins généralisé. De même que les mouvements que nous venons d'étudier, ces tremblements peuvent se produire à divers moments de l'anesthésie. Comme exemple de tremblement survenu dès le début de l'anesthésie et de son inhibition, le cas suivant a été particulièrement remarquable. Les tracés 5 et 6 en donneront une idée très nette : ils représentent les mouvements des ailes agitées de tremblement chez un canard qui avait reçu 0,05 gr. de chloralose; ce tremblement, survenu dès le début de l'anesthésie était d'une grande amplitude avec renforcements rythmiques assez réguliers. Il était arrêté instantanément et d'une façon complète par la compression du thorax (tracé 5) ou par le pincement de la peau du cou

(tracé 6); l'animal était d'une grande sensibilité à ces excitations, car il suffisait pour provoquer le phénomène du simple poids de la main appliquée sur le thorax ou de la plus légère compression de la peau entre les doigts. L'arrêt persistait aussi longtemps que durait l'excitation et cessait immédiatement avec celle-ci. Le tremblement a continué pendant toute la durée de l'anesthésie, et le phénomène inhibitoire a pu être reproduit à volonté un très grand nombre de fois.

Dans la plupart des cas chez les animaux chloralosés l'apparition d'un tremblement au cours de l'anesthésie est due au refroidissement de l'animal et a la signification d'un frisson thermique, ainsi que l'a fait remarquer Ch. Richet. Or, certaines de nos expériences semblent nous indiquer que ce frisson thermique est susceptible d'être influencé de la même manière que les mouvements convulsifs précédemment étudiés. En effet, dans deux expériences chez des chiens chloralosés où le tremblement paraissait bien être la conséquence de l'abaissement de température du corps, on le faisait disparaître par la compression du thorax, l'aspiration ou l'insufflation pulmonaires, ou la simple fermeture de la trachée en inspiration ou en expiration, ou l'ouverture brusque de la plèvre, ou enfin par une violente excitation cutanée.

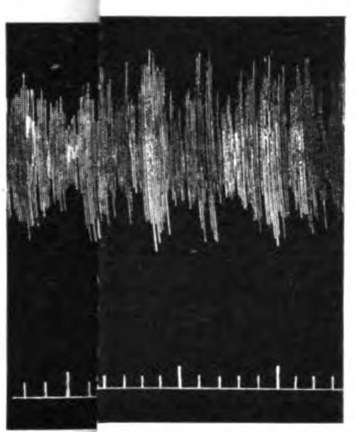
Il faut encore remarquer que le tremblement peut apparaître encore dans d'autres conditions chez les animaux chloralosés, tout à fait à la fin de l'anesthésie, lorsque l'animal est sur le point de se réveiller, et que des animaux ayant présenté une anesthésie calme pendant une longue période peuvent être pris d'une agitation assez intense dans la phase qui précède le réveil. Là encore on observe des phénomènes inhibitoires analogues.

Une autre série d'actions inhibitoires aurait maintenant sa place ici : il s'agit de l'abolition réflexe de certains mouvements respiratoires modifiés tels que toux, éternuement, hoquet; mais comme nous en avons déjà fait l'étude dans notre précédent mémoire, nous nous bornerons à rappeler, que la toux, l'éternuement provoqués chez le lapin chloralosé par une inspiration de vapeurs de chloroforme, sont très atténués ou même supprimés par une excitation sensitive un peu forte ; que l'irrégularité des respirations et le hoquet chez le chien disparaissent par la compression du thorax, le pincement d'une narine ou de la pointe de la langue.

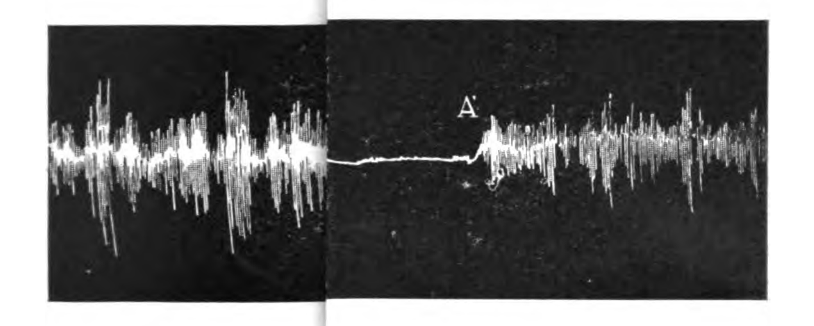
Inhibition de mouvements provoqués.

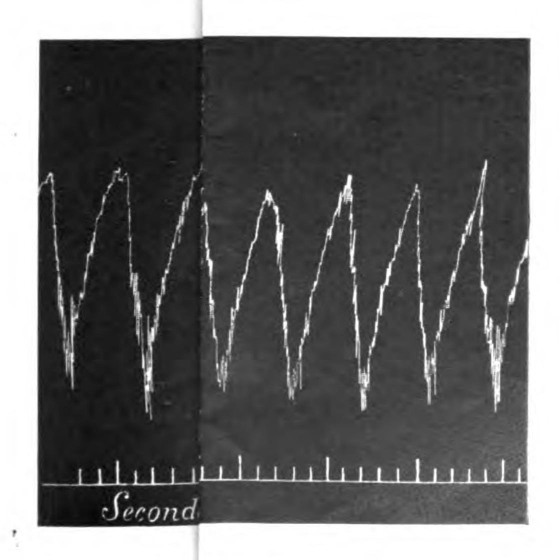
Pour savoir à quel point le chloralose renforce l'excitabilité des centres nerveux relativement à la production des phénomènes inhibitoires, il était tout indiqué de chercher à produire l'arrêt de certains réflexes





Tracé 5. — Can e deux tambours conjugués.





ographique.


LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

provoqués. Les réflexes qui, chez l'animal chloralosé, sont très exagérés, comme le réflexe patellaire, ne semblent pas pouvoir être inhibés par les excitations cutanées les plus fortes et même par l'excitation électrique du bout central d'un nerf sensible tel que le sciatique. Par contre, d'autres réflexes sont manifestement atténués ou même suivant les cas supprimés par des excitations sensitives appropriées. Ainsi, chez le lapin chloralosé, l'excitation des narines (pincement brusque, chiquenaude, chatouillement, choc d'induction) provoque un réflexe général consistant en une brusque extension de la tête accompagnée d'une flexion des membres antérieurs et postérieurs; or, ce réflexe est fortement émoussé et, dans les cas favorables, absolument empêché par une compression un peu forte de la racine du membre antérieur, ou simplement par le pincement de la peau de l'épaule entre les mors d'une pince à forcipressure. Si la compression a été prolongée, l'état d'inhibition peut durer un certain temps après. Une forte compression de la racine de la cuisse inhibe le mouvement de l'autre patte postérieure, mais moins bien le mouvement des pattes antérieures, tandis que la compression du membre antérieur inhibe tout le corps et même l'extension de la tête. Le même réflexe se produit par l'excitation mécanique ou électrique du globe de l'œil et est inhibé de la même façon.

Un mouvement général de défense du corps, semblable au précédent, se montre également, à côté des mouvements respiratoires expulsifs (éternuement, toux), par l'excitation chimique de la muqueuse des fosses nasales (introduction de vapeurs irritantes ou simplement d'eau dans les fosses nasales); son inhibition se fait de la même façon et aussi facilement que pour les excitations mécaniques des narines.

Certains chiens chloralosés à la suite de l'excitation de l'écorce cérébrale dans la zone motrice présentèrent un tremblement persistant généralisé à tout le corps. Ce tremblement était inhibé par la compression du thorax ou de la racine du membre supérieur (tracé 7), le pincement du pli abdomino-crural, de la peau du thorax ou du bord de l'oreille. Dans un cas la compression du thorax fut même suffisante pour arrêter les attaques convulsives provoquées par l'excitation un peu forte du gyrus sigmoïde ou du centre ovale.

Chez les animaux chloralosés l'excitabilité médullaire est portée à un tel degré que l'irradiation d'une excitation localisée peut s'y faire facilement. Ainsi chez un lapin chloralosé on ne pouvait pas produire le réflexe rotulien, même avec une très faible excitation, sans qu'il s'y superposât des mouvements de défense convulsifs de tout le corps; or en comprimant



la racine du membre supérieur, la même excitation ne provoquait plus que le réflexe rotulien pur sans mouvements généralisés.

Dans notre premier mémoire nous avons parlé des inhibitions par superposition de réflexes, entre autres la cessation par compression du thorax de l'apnée expiratoire due à l'insufflation pulmonaire.

La sensibilité des centres nerveux aux excitations inhibitoires est poussée à un tel degré chez certains animaux chloralosés que l'on peut amener la mort chez eux pour des excitations qui paraissent tout à fait inoffensives chez des animaux normaux. C'est ainsi qu'il nous est arrivé chez le lapin d'amener la mort par insufflation pulmonaire. Pourtant la pression de l'air dans le poumon ne dépassait pas dans un cas 2 c.c. d'eau : la mort arriva sans aucun mouvement de défense, sans convulsions asphyxiques et sans la moindre ébauche de mouvement respiratoire; le cœur diminuant progressivement d'amplitude, cessa de battre 4 minutes seulement après le début de l'insufflation. La cause de la mort ne pouvait être due au passage de l'air dans la cavité pleurale, ni dans les vaisseaux pulmonaires et le cœur : il faudrait en effet, d'après Ewald et Kobert, pour réaliser cette condition, une pression d'air intra-pulmonaire de 35 millim. Hg. Elle n'était pas due non plus à l'arrêt de la circulation pulmonaire par la compression de l'air du poumon, car Gréhant n'a pu interrompre cette circulation qu'avec une pression de 65 millim. Hg. Il ne pouvait donc s'agir que d'une mort causée par l'inhibition des centres respiratoires et même de tout le système nerveux central.

En résumé, le chloralose, à côté de sa propriété d'exagérer l'excitabilité réflexe des centres nerveux médullaires, paraît également posséder celle de faciliter la production de certains phénomènes d'inhibition et même d'en faire apparaître de nouveaux. Ces deux propriétés sont loin de s'opposer l'une à l'autre; elles doivent bien plutôt être considérées comme les deux aspects d'un même processus, l'exaltation de l'irritabilité des cellules nerveuses de la moelle. Sous l'action du chloralose en effet les neurones moteurs de la moelle ont une excitabilité exaltée, et il n'est pas étonnant qu'ils deviennent plus sensibles aux influences inhibitoires; de plus les neurones qui exercent sur ces neurones leur action d'arrêt peuvent avoir eux-mêmes une excitabilité accrue et être plus facilement mis en jeu.

ᵓE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE DE
ᴐF. N. G. OUCHINSKY A L'UNIVERSITÉ IMPÉRIALE DE VARSOVIE

Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval

PAR

LE D^r^ MED. HENRI KUCHARZEWSKI,
Médecin de l'Hôpital évangélique à Varsovie.

I. Influence des sérums sur le sang.

Les recherches sur l'influence physiologique des sérums thérapeutiques sur l'organisme ne sont pas nombreuses. L'examen du sang, après l'injection des sérums a été fait par KOSOROTOFF (12), VLAJEFF (17), GABRITSCHEWSKY (8), ZAGARI e CALABRESE (18), BILLINGS (2), FILÉ (7), GOUNDOBIN (10), HAZE (9) et BOUTIAGIN (4), mais ces recherches, comme nous le verrons plus loin, étaient soit incomplètes, soit basées sur un très petit nombre d'expériences ce qui fait que leurs résultats n'inspirent pas beaucoup de confiance.

KOSOROTOFF (12) a porté ses expériences sur trois lapins, auxquels il injecta le sérum antidiphtérique. Ce sérum contenait 1000 unités immunisantes dans 10—15 c.c. L'auteur injecta aux animaux toute cette quantité en deux portions, ensuite il examina les oscillations de la température, du nombre des érythrocytes et des leucocytes, ensuite il tua les animaux pour faire l'examen microscopique des organes parenchymateux. Les conclusions de KOSOROTOFF sont les suivantes : le sérum antidiphtérique n'est pas indifférent pour l'organisme animal. Le nombre des érythrocytes diminue, le nombre des leucocytes augmente. Les modifications trouvées dans les tissus à la suite des injections souscutanées ont beaucoup des traits caractéristiques communs avec ceux des maladies infectieuses. Les modifications

anatomo-pathologiques, décrites par KOSOROTOFF n'ont pas été rencontrées par d'autres expérimentateurs; c'est possible qu'elles dépendaient de la grande quantité de sérum, injecté aux animaux.

VLAJEFF (17) a fait une série d'expériences sur les cobayes, pigeons et petits chats avec le sérum antidiphtérique pur, ou bien additionné de phénol, de tricrésol ou de camphre et avec du sérum normal de cheval. Après l'injection, l'auteur examina le nombre des érythrocytes et des leucocytes du sang. Les conclusions sont les suivantes : le sérum normal de cheval abaisse le nombre des leucocytes, le sérum phéniqué provoque une légère diminution du nombre des leucocytes et à la suite d'une seconde injection, parfois une faible augmentation. Le sérum antidiphtérique non phéniqué donne toujours une augmentation des leucocytes, persévérant pendant un ou deux jours, parfois même le nombre des leucocytes est doublé. Le nombre des leucocytes mononucléaires diminue, celui des polynucléaires augmente. Ce qui s'agit d'hématies, les divers sérums administrés en injections hypodermiques, à doses de plus de 10 c.c., font diminuer le nombre des hématies; les doses inférieures à 10 c.c. n'exercent pas une action si marquée même après l'injection répétée au bout de 24 heures. VLAJEFF attribue aux médicaments additionnés aux sérums une action nuisible sur l'organisme et il déconseille cet emploi.

GABRITSCHEWSKI (8) examina l'influence du sérum antidiphtérique sur quatre lapins (deux immunisés — deux nouveaux). Chez les lapins nouveaux l'injection de 0,5 c.c. de sérum détermine une très légère réaction leucocytaire, chez les immunisés on observa une leucocytose considérable, qui disparaissait au bout de 24 heures après l'injection.

ZAGARI et CALABRESE (18) ont injecté aux lapins, enfants et aux néphritiques le sérum antidiphtérique et ont constaté dans tous les cas sans exception une diminution du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Les auteurs n'expliquent pas, si ces modifications dépendent de l'action du sérum lui-même, ou de l'antitoxine, contenue dans le sérum.

BILLINGS (2) injecta le sérum antidiphtérique aux individus sains : enfants et adultes. Les recherches l'ont amené aux conclusions suivantes : le nombre des hématies diminue insensiblement dans la moitié des cas observés, la quantité de l'hémoglobine diminue parallèlement. Sur le nombre des leucocytes le sérum n'exerce aucune action.

Les injections prophylactiques, selon FILÉ (7), augmentent le nombre des leucocytes, mais cette augmentation ne dure guère plus longtemps qu'une heure.



GOUNDOBIN (10) appliqua dans deux cas des injections prophilactiques du sérum antidiphtérique. L'examen du sang, entrepris au bout de 24 h. après l'injection, démontra l'augmentation du nombre des leucocytes; au bout de 48 heures le nombre des leucocytes revient à l'état normal.

HAZE (9), étudiant les modifications du nombre des leucocytes chez les enfants sains (5 cas) après l'injection du sérum antidiphtérique, trouva chez eux l'augmentation du nombre total des leucocytes, l'accroissement du nombre relatif et absolu des polynucléaires et une diminution du nombre des mononucléaires.

BOUTIAGIN (4) examina le sang des chevaux après l'injection du sérum antidiphtérique, mais il n'y trouva pas des modifications remarquables. Le nombre des hématies et d'hémoglobine n'a presque pas changé. L'examen du nombre des leucocytes n'a pas donné des résultats constants; dans une expérience le nombre des leucocytes n'a pas changé, tandis que dans deux autres il augmenta. L'auteur n'a pas examiné le sang immédiatement après l'injection de l'antitoxine, mais après toute une série d'injections, c'est possible que c'est ici qu'il faut chercher la cause du défaut de la réaction du sang.

En résumant les travaux sur l'action du sérum sur le sang nous remarquons que la plus part des auteurs observa l'augmentation du nombre des leucocytes après l'injection (KOSOROTOFF, GABRITSCHEWSKI, FILÉ, GOUNDOBIN, HAZE), une diminution moins considérable du nombre des hématies fut trouvée par KOSOROTOFF, ZAGARI et CALABRESE, BILLINGS, ce dernier auteur observa aussi dans ses expériences une diminution de la quantité d'hémoglobine; enfin HAZE mentionne l'augmentation du nombre des cellules mononucléaires après l'injection.

L'analyse du sang après l'injection d'autres sérums thérapeutiques n'a pas été étudiée jusqu'à présent.

Maintenant nous allons voir quelles sont les modifications du sang après l'injection de sérum curatif, c'est-à-dire chez les diphtériques et chez les animaux infectés avec les cultures du bacille de LÖFFLER.

GABRITSCHEWSKI (8) observait chez les diphtériques après chaque injection un abaissement du nombre des leucocytes.

BILLINGS (2) n'observait pas dans les cas de diphtérie, traités par le sérum antitoxique de diminution du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Le nombre des leucocytes ne change pas. La sérothérapie n'exerce aucune influence nuisible sur les globules du sang, il parait même qu'elle les protège contre la dégénérescence.

EWING (6) observa après l'injection de l'antitoxine les modifications



suivantes : au bout d'une demi-heure après l'injection le nombre des leucocytes diminue considérablement, surtout celui des mononucléaires. Dans les cas favorables cette hypoleucocytose est durable, dans les cas douteux la température s'élève et le nombre des leucocytes augmente. Si la maladie s'aggrave c'est l'hyperleucocytose qui apparait, ou bien l'hypoleucocytose.

SCHLESINGER (15) est d'avis, que le nombre des leucocytes diminue plus ou moins après l'injection de sérum et ensuite il s'élève ; dans les cas mortels cette diminution est très légère.

VLAJEFF (17) observa aussi une diminution du nombre des leucocytes après l'injection de l'antitoxine; cet auteur considère l'augmentation du nombre des leucocytes comme indication pour une nouvelle injection.

FILÉ (7) est d'avis, que l'injection de sérum provoque pendant les 30 premières minutes l'hypoleucocytose, qui est suivie d'abord d'hyperleucocytose; cette augmentation du nombre des leucocytes dure un certain temps, ensuite le nombre des leucocytes s'abaisse graduellement dans les cas bénins. Dans les cas graves l'hypoleucocytose reste à peu près constante et ne s'abaisse qu'après des injections répétées. Dans des cas mortels on ne voit aucune influence de sérum sur le sang.

GOUNDOBIN (10) conclut, que le sérum n'exerce aucune influence constante sur la leucocytose; dans certains cas le nombre des globules blancs s'abaisse notablement, dans d'autres, de nouveau l'hyperleucocytose ne diminue pas, et même grandit. L'abaissement du nombre des leucocytes a pu être observé, dans des cas légers, favorables. Le degré de la diminution du nombre des leucocytes ne dépend pas de la quantité du sérum injecté, mais plutôt de la particularité du cas.

Selon HAZE (9), le sérum ne provoque aucune influence constante sur la morphologie du sang.

BAGINSKY (1) observa une diminution des leucocytes plus ou moins prononcée, après l'injection. On voit quelques fois une hypoleucocytose considérable suivie d'une période inverse d'accroissement de la quantité des leucocytes. Le nombre des hématies est diminué pendant la convalescence.

II. Méthode et technique.

J'ai opéré sur des lapins mâles de poids plus ou moins égal d'environ 2 kilogr.; je leur injectais sous la peau des sérums à doses variées, puis j'examinais à divers intervalles le sang obtenu par une piqûre légère à la veine périphérique de l'oreille. J'ai eu soin de piquer chaque fois

un autre point de l'oreille. J'examinais le sang chez les animaux 2 ou 3 fois par jour et je répétais cet examen jusqu'à ce que le sang redevienne normal, c'est-à-dire au même état qu'avant l'injection. L'examen du sang consistait à compter le nombre des globules blancs et rouges (suivant Thoma-Zeiss), à déterminer la quantité d'hémoglobine (suivant Gowers) et la densité du sang (suivant Hammerschlag), enfin à faire des préparations sèches du sang sur des lamelles.

Les préparations ont été fixées suivant la méthode de Nikiforoff (alcool-éther) et colorées à l'hémateine et à l'éosine ou parfois, à titre de comparaison aux réactifs colorants d'Ehrlich (triacide). Sur ces préparations on pouvait déterminer le nombre absolu de chaque variété des leucocytes pour un millimètre cube de sang, et puis le °/₀ représenté par chaque variété de ces éléments. En déplaçant les préparations sous le microscope à l'aide de la table mobile de Reichert, nous avons compté sur chaque préparation près de 500 globules blancs de cinq types différents : éosinophiles, pseudoéosinophiles ou neutrophiles, lymphocytes, grands mononucléaires, enfin des formes intermédiaires à noyaux multiples.

Avant chaque expérience, le sang était examiné à plusieurs reprises pour établir son état normal.

On notait le poids quotidien de chaque lapin et deux fois par jour sa température rectale.

III. Sérum antidiphtérique.

Je me servais pour mes expériences de sérum, préparé par le Dr Palmirski de Varsovie et de sérum du Dr Dzierzgowski de St-Petersbourg (Institut impérial de Médecine expérimentale). Le sérum de Varsovie contenait dans 6 c.c., 1000 unités immunisantes. Ce sérum a été additionné d'une petite quantité de chloroforme (1 : 1000). Le sérum de St-Petersbourg contenait dans 4 c.c. 1000 unités. Ce sérum a été additionné de 0,5 °/₀ ac. phénique. Les sérums ont été toujours frais et limpides.

J'injectais des doses de 0,4 jusqu'à 6,0 c.c.

Expérience I.

Lapin pesant 1665 gr. Injection souscutanée de 0.4 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (100 unités immunisantes). L'examen du sang est présenté dans le tableau I. Le poids spécifique du sang s'est élevé. Au bout de quelques heures après l'injection, hyperleucocytose faible, qui disparait le lendemain.

Expérience II.

Lapin pesant 2500 gr. Injection de 0.5 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (100 un imm.). Voir tableau II. Pas de modifications du sang.



Expérience III.

Lapin pesant 2330 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Petersbourg (250 un. imm.). Examen du sang : tableau III. Abaissement du poids du corps et élévation de la température quelques heures après l'injection. Diminution légère du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Le nombre des leucocytes n'augmenta que très peu. Le nombre des éosinophiles et des formes intermédiaires augmente légèrement, les autres types des leucocytes ne présentent guère des modifications quantitatives. Le poids spécifique du sang s'abaissa.

Expérience IV.

Lapin pesant 1808 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (200 un. imm.). L'animal se porte tout à fait bien. L'examen du sang : tableau IV. Le lendemain et le troisième jour après l'injection, légère hyperleucocytose. Le nombre relatif des pseudoéosinophiles augmenta légèrement, celui des lymphocytes s'abaissa.

Expérience V.

Lapin pesant 1790 gr. Injection de 1.5 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (375 un. imm.). Examen du sang . tableau V. Abaissement faible du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine ; le nombre des leucocytes augmenta considérablement bientôt après l'injection; mais cette augmentation n'a pas été durable. Dans cette hyperleucocytose ont pris part tous les types des leucocytes, dont le nombre absolu augmente considérablement. En peu de temps, après l'injection, le nombre relatif des leucocytes augmenta, celui des lymphocytes au contraire s'abaissa.

Expérience VI.

Lapin pesant 1610 gr. Injection de 2 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (400 un. imm.). Examen du sang : tableau VI. Hyperleucocytose avec oscillations. Diminution du nombre relatif et absolu des éosinophiles, augmentation du nombre relatif et absolu des pseudoéosinophiles. Abaissement considérable du nombre relatif des lymphocytes. Le nombre relatif des grands mononucléaires et des formes intermédiaires s'abaissa, tandis que le nombre absolu augmenta.

Expérience VII.

Lapin pesant 2200 gr. Injection de 2 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (500 un. imm.). Dans cette expérience je notais seulement le nombre des leucocytes après plusieurs numérations le jour de l'injection. Le tableau VII nous présente des oscillations du nombre des leucocytes.

Expérience VIII.

Lapin pesant 1960 gr. Injection de 3,5 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (875 un. imm.). Examen du sang : tableau VIII. Le nombre des leucocytes augmenta immédiatement après l'injection, ensuite il diminua et augmenta de nouveau ; l'hyperleucocytose dura pendant trois jours, ensuite le nombre des leucocytes s'abaissa au dessous de la normale. Le poids du corps s'abaissa.

Expérience IX.

Lapin pesant 2465 gr. Injection de 4 c.c. de sérum antidiphtérique de St-Pétersbourg (1000 un. imm.) Malgré la grande dose, nulles modifications pathologiques chez



le lapin. Examen du sang : tableau IX. Augmentation faible du poids spécifique et de la quantité d'hémoglobine. Le nombre des leucocytes augmenta bien vite après l'injection, on y perçoit des oscillations. Le cinquième jour, le nombre des leucocytes revient à l'état normal. Le nombre relatif et absolu des éosinophiles et des pseudoéosinophiles augmenta. Le nombre relatif des lymphocytes diminua. Le nombre des formes intermédiaires augmenta.

Expérience X.

Lapin pesant 1999 gr. Injection de 6 c.c. de sérum antidiphtérique de Varsovie (1000 un. imm.). Examen du sang : tableau X. Abaissement du poids spécifique, de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies. Le nombre total des leucocytes augmenta, mais seulement le lendemain après l'injection, le 6e jour, il revient à l'état normal. Le nombre des pseudoéosinophiles augmenta, ensuite il revient à l'état normal. Le nombre relatif des leucocytes s'abaissa légèrement. Les formes intermédiaires et les grands mononucléaires n'ont pas subi des modifications considérables.

Les expériences, que nous venons de décrire, nous autorisent d'en tirer ces conclusions suivantes sur l'action de sérum antidiphtérique sur le sang :

1° Le sérum antidiphtérique provoque un léger abaissement de la quantité d'hémoglobine et des hématies. Ce phénomène est à peu près constant et ne dure pas longtemps; on l'observe plus souvent après l'injection de grandes que de petites doses.

2° Le poids spécifique du sang ne présente pas des modifications constantes.

3° Les petites doses de sérum antidiphtérique (0.4—1,0) ne provoquent aucune modification des leucocytes. Après l'injection des doses plus grandes, on constate une hyperleucocytose plus considérable avec des oscillations dans le nombre des leucocytes. Cette réaction leucocytaire dure quelques jours ensuite le nombre des leucocytes revient à son état normal. Après l'injection des petites doses les différentes variétés des leucocytes n'ont subi presque aucune modification quantitative; après l'injection des doses plus considérables, on observe une augmentation du nombre des lymphocytes, ces modifications ne sont tout de même pas trop considérables

4° La température du corps ne subit pas des modifications notables.

5° Le poids du corps s'abaisse plus ou moins.

6° Aucune altération de l'état général des animaux ne survient, malgré les grandes doses de sérum, qu'on appliqua souvent.

7° Le sérum de Varsovie et celui de St-Petersbourg provoquent dans le sang des modifications analogues.



Il se pose maintenant une question importante : de quoi dépendent les modifications du sang après l'injection du sérum antidiphtérique; du sérum lui-même ou de sa propriété spécifique, antitoxique. Voulant résoudre cette question j'ai privé le sérum antidiphtérique de ses propriétés spécifiques par un chauffage prolongé à 70° C. Avec ce sérum chauffé, j'ai fait deux expériences de contrôle.

Expérience XI.

Lapin pesant 1731 gr. Injection de 2 c.c. de sérum antidiphtérique chauffé. L'examen du sang : tableau XI. Augmentation du nombre des hématies, hyperleucocytose, accroissement du nombre absolu et relatif des pseudoéosinophiles et abaissement du nombre relatif des lymphocytes.

Expérience XII.

Lapin pesant 2860 gr. Injection de 6 c.c. de sérum chauffé. Examen du sang : tableau XII. Elévation du poids spécifique du sang, diminution de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies pour un temps assez court, hyperleucocytose avec oscillations, diminution du nombre absolu et relatif des éosinophiles, augmentation du nombre absolu et relatif des pseudoéosinophiles, et diminution du nombre relatif des lymphocytes.

Ces expériences de contrôle prouvent nettement que le sérum antidiphtérique, privé par un chauffage prolongé de ses propriétés antitoxiques, provoque dans le sang les mêmes modifications, que les antitoxines; il en résulte alors que le sérum lui-même est l'agent provocateur de ces modifications.

SWICRZEWSKI (16) vient aux mêmes conclusions en examinant l'influence des sérums sur la nutrition générale.

Les modifications observées après l'injection de sérum antidiphtérique disparaissent assez vite et l'animal ne présenta aucun trouble pathologique. L'autopsie faite après chaque expérimentation ne montra aucune altération pathologique des organes parenchymateux. Nous pouvons dès lors conclure que le sérum antidiphtérique, additionné même de phénol et injecté aux animaux, même à doses assez fortes, n'exerce aucune influence nocive sur l'organisme.

IV. Sérum antitétanique.

Le sérum antitétanique était fourni pour mes expériences par la Maison Meister Lucius et Brüning à Höchst sur le Mein et présentait deux variétés : l'une solide et l'autre liquide. Dans la première il y avait 250 unités immunisantes pour 2,3 gr.; dans la seconde, 100 unités pour



15 c.c., additionné de phénol (0,5 %). Le sérum solide se dissolvait immédiatement avant l'injection dans 40 c.c. de l'eau stérilisée à la température 40° C. J'injectais aux lapins des doses variant de 0,45 à 8,0.

Expérience I.

Lapin pesant 2042 gr. Injection de 0.45 c c. de sérum antitétanique liquide (3 un. imm.). Examen du sang : tableau XIII. Aucune modification du sang.

Expérience II.

Lapin pesant 1875 gr. Injection de 0.6 c.c. de sérum antitétanique liquide (4 un. imm.). Examen du sang : tableau XIV. Aucune modification du sang.

Expérience III.

Lapin pesant 2090 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antitétanique liquide (5 un. imm.). Examen du sang : tableau XV. Le lendemain après l'injection l'hyperleucocytose, le soir le même jour diminution du nombre des leucocytes; le troisième jour le nombre des leucocytes revient à l'état normal. Dans la période de l'hyperleucocytose le nombre absolu de toutes les variétés augmenta excepté les lymphocytes. Le nombre relatif des pseudoéosinophiles augmenta, le nombre des lymphocytes s'abaissa.

Expérience IV.

Lapin pesant 1942 gr. Injection de 3 c.c. de sérum antitétanique liquide (20 un. imm.). Examen du sang : tableau XVI. Au bout de 24 heures après l'injection, l'hyperleucocytose, qui augmente le lendemain; le surlendemain le nombre des leucocytes s'abaisse et le quatrième jour il revient à l'état normal ; le nombre des pseudoéosinophiles augmenta, le nombre relatif des lymphocytes diminua, le nombre absolu, au contraire, augmenta. Le nombre des grands mononucléaires augmenta, le nombre des formes intermédiaires augmenta aussi, mais beaucoup moins.

Expérience V.

Lapin pesant 2795 gr. Injection de 4 c.c. de sérum antitétanique solide (0.26 gr. d'antitoxine tétanique solide dissolus dans 4 c.c. d'eau distillée et stérilisée), cette quantité répond à 20 unités immunisantes. Examen du sang : tableau XVII. La densité du sang s'éleva un peu. Au bout de 15 minutes après l'injection, hypoleucocytose qui, au bout de 2 heures, change en phénomène contraire, hyperleucocytose ; le lendemain le nombre des leucocytes s'abaissa et revient à l'état normal. Au bout de quelques heures après l'injection, le nombre des pseudoéosinophiles augmenta. Le nombre relatif des lymphocytes s'abaissa, tandis que leur nombre absolu augmenta. Le nombre des grands mononucléaires s'abaissa insensiblement.

Expérience VI.

Lapin pesant 1983 gr. Injection de 5 c.c. de sérum antitétanique liquide (33 un. imm.). Examen du sang : tableau XVIII. Diminution de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies. Au bout de quelques heures après l'injection, hyperleucocytose considérable, le lendemain le nombre des leucocytes diminue et le surlendemain il revient à l'état normal. Augmentation du nombre des pseudoéosinophiles. Pendant la

période d'hyperleucocytose, le nombre relatif des lymphocytes s'abaissa, tandis que le nombre absolu augmenta. Le nombre absolu des formes intermédiaires et des grandes mononucléaires augmenta.

Expérience VII.

Lapin pesant 1900 gr. Injection de 8 c.c. de sérum antitétanique (50 un. imm.). Examen du sang : tableau XIX. Le nombre des hématies s'abaissa après l'injection, le lendemain il revient à l'état normal. Le nombre des leucocytes augmenta au bout de quelques heures après l'injection, l'hyperleucocytose dura pendant trois jours. Le nombre des pseudoéosinophiles augmenta, ensuite il revient à l'état normal. Le nombre absolu des grands mononucléaires et des formes intermédiaires augmenta.

Expérience VIII.

Dans cette expérience j'ai examiné l'influence du sérum antitétanique chauffé, de même comme je faisais avec le sérum antidiphtérique.

Lapin pesant 3150 gr. Injection de 3 c.c. de sérum chauffé. Examen du sang : tableau XX. Diminution du nombre des hématies et d'hémoglobine, augmentation du nombre total des leucocytes. Le nombre absolu des éosinophiles augmenta, le nombre absolu et relatif des pseudoéosinophiles augmenta aussi. Le nombre relatif des lymphocytes diminua legèrement, tandis que le nombre absolu augmenta. Le nombre des grands mononucléaires et des formes intermédiaires grandit, particulièrement le nombre absolu.

Cette expérience de contrôle (VIII) prouve que le sérum antitétanique, privé par un chauffage prolongé de ses propriétés antitoxiques, provoque dans le sang les mêmes modifications, que l'antitoxine d'où on peut conclure que le sérum lui-même est la cause de ces modifications.

Les expériences de contrôle avec le sérum antidiphtérique, que nous avons décrit plus haut, nous ont amené à des conclusions analogues.

Les expériences que nous venons de décrire, nous autorisent d'en tirer des conclusions suivantes sur l'action de sérum antitétanique sur le sang :

1° Les doses massives de sérum antitétanique provoquent un abaissement léger et passager du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine. Ce phénomène n'est pas constant.

2° La densité du sang ne subit aucune modification.

3° Quant à la réaction leucocytaire elle fait défaut, si les doses sont faibles; les doses plus fortes produisent une hyperleucocytose, qui disparait au bout de 2 à 3 jours en s'atténuant lentement. Après l'injection des doses faibles de sérum les diverses variétés des leucocytes ne subissent presque des modifications quantitatives. Les doses massives étaient suivies d'augmentation du nombre des pseudoéosinophiles, de diminution du nombre relatif des lymphocytes et d'un léger accroissement de leur

nombre absolu. Le nombre des grands mononucléaires et des formes intermédiaires augmentait après l'injection de fortes doses.

4° Le poids du corps et la température ne présentaient aucune modification caractéristique.

5° Dans l'état général de l'animal on n'observait aucun trouble pathologique.

6° Le sérum antitétanique chauffé, et par conséquent ayant perdu son action antitoxique, agit sur le sang absolument comme les antitoxines.

7° Les injections de sérum antitétanique, même à doses assez fortes, restent absolument inoffensives pour l'organisme animal.

Decroly (5) tire de son travail sur l'action des antitoxines sur la nutrition générale la même conclusion : l'antitoxine tétanique est inoffensive pour l'organisme animal.

V. Sérum antistreptococcique.

Je me servais pour mes expériences du sérum préparé par l'Institut impérial de Médecine expérimentale à St-Petersbourg. Ce sérum était additionné de phénol (0,5 %). J'injectais des quantités de 0,6—10,0 c.c. Le sérum était tout-à fait stérile.

Expérience I.

Lapin pesant 2230 gr. Injection de 0.6 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXI. Aucune modification du sang.

Expérience II.

Lapin pesant 1872 gr. Injection de 1 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXII. Nulle modification du sang.

Expérience III.

Lapin pesant 2380 gr. Injection de 2.5 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXIII. Le lendemain après l'injection, l'hyperleucocytose pas trop prolongée. Le nombre des éosinophiles s'abaissa, celui des pseudoéosinophiles, au contraire, augmenta, le nombre relatif des lymphocytes et celui des formes intermédiaires diminuèrent. Diminution de la densité du sang, de la quantité d'hémoglobine et du nombre des hématies.

Expérience IV.

Lapin pesant 1890 gr. Injection de 3.5 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen de la réaction leucocytaire : tableau XXIV. Au bout de 45 minutes après l'injection, le nombre des leucocytes augmenta considérablement, ensuite il s'abaissa; vers le soir il augmenta de nouveau. Cette hyperleucocytose dura quelques jours, ensuite le nombre des leucocytes revient à l'état normal.



Expérience V.

Lapin pesant 2530 gr. Injection de 4 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXV. Diminution du nombre des hématies et de la quantite d'hémoglobine après l'injection. Les éosinophiles, le lendemain et le surlendemain après l'injection, disparurent totalement du sang. Augmentation du nombre des lymphocytes. Le nombre des formes intermédiaires augmenta.

Expérience VI.

Lapin pesant 1934 gr. Injection de 5 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXVI. Diminution des éosinophiles. Augmentation de la densité du sang. Le nombre des leucocytes augmenta après l'injection et revient en diminuant graduellement le surlendemain à l'état normal. Le nombre des éosinophiles s'abaissa, celui des pseudoéosinophiles augmenta après l'injection, ensuite il revint à l'état normal. Le nombre des lymphocytes, des grands mononucléaires et des formes intermédiaires s'abaissa.

Expérience VII.

Lapin pesant 2038 gr. Injection de 10 c.c. de sérum antistreptococcique. Examen du sang : tableau XXVII. Diminution du nombre des hématies et de la densité du sang. Augmentation du nombre des leucocytes, qui revient ensuite à l'état normal. Abaissement du nombre des éosinophiles, augmentation du nombre des pseudoéosinophiles. Le nombre des lymphocytes, des grands mononucléaires et des formes intermédiaires s'abaissa, principalement le nombre relatif.

Malgré la forte dose, qui a été injectée à l'animal, le lapin se porta très bien.

Expérience VIII.

Dans cette expérience j'ai examiné l'influence du sérum antistreptococcique chauffé. L'examen du sang est présenté dans le tableau XXVIII, d'où nous pouvons conclure, que le sérum chauffé provoque les mêmes modifications de la part des leucocytes et d'hématies que le sérum non chauffé.

Conclusions.

1° Le sérum antistreptococcique à doses fortes provoque un léger abaissement et non prolongé du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine.

2° Les modifications de densité ne sont point constantes.

3° Les doses faibles de sérum antistreptococcique ne provoque aucune réaction leucocytaire, les doses plus fortes produisent une hyperleucocytose, qui disparait au bout de 2 à 3 jours après l'injection. Après l'injection des doses faibles de sérum les diverses variétés des leucocytes ne subissent pas des modifications quantitatives. Les doses massives étaient suivies de l'augmentation du nombre des pseudoéosinophiles et de l'abaissement du nombre des lymphocytes et des éosinophiles. Les grandes mononucléaires et les formes intermédiaires ne subissaient pas des variations constantes.



4° Le poids du corps et la température ne présentaient sous l'influence de sérum antistreptococcique aucune modification caractéristique.

5° L'état général de l'animal ne présentait aucun trouble pathologique.

6° Le sérum antistreptococcique chauffé, nous a donné les mêmes modifications du sang que l'antitoxine.

Les expériences de contrôle, faites avec les sérums chauffés, nous autorisent de conclure que le sérum normal de cheval provoque les mêmes modifications du sang que les sérums thérapeutiques.

Voici encore deux expériences avec le sérum normal de cheval, qui affirment encore ce que nous venons de dire.

Expérience I.

Lapin pesant 2035 gr. Injection de 2 c.c. de sérum normal de cheval. Tableau XXIX : diminution du nombre des hématies, de la quantité d'hémoglobine et augmentation du nombre total des leucocytes, particulièrement des pseudoéosinophiles et des lymphocytes (nombre relatif).

Expérience II.

Lapin pesant 1820 gr. Injection de 4 c.c. du sérum normal de cheval. Tableau XXX : abaissement du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine, l'hyperleucocytose pseudoéosinophilique, diminution du nombre relatif des lymphocytes.

L'injection de sérum normal agit sur le sang d'une manière identique à l'antitoxine, c'est alors le sérum qui provoque toutes ces modifications du sang et non des propriétés antitoxiques acquises par l'immunisation.

Du même avis sont tous les auteurs qui ont comparé l'action des sérums thérapeutiques avec le sérum normal. Swicrzewski (16), Karlinski (11), Gaston Poix (13), Briusgin (3), Roger et Josué (14).

L'action secondaire des sérums, observée souvent chez les malades, est aussi dûe à l'influence du sérum lui même et non à des substances antitoxiques.

TABLEAU I.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	Nombre relatif: Eosinophiles	Nombre relatif: Pseudoéosinophiles	Nombre relatif: Lymphocytes	Nombre relatif: Grands Mononucléaires	Nombre relatif: Formes intermédiaires	Nombre absolu: Eosinophiles	Nombre absolu: Pseudoéosinophiles	Nombre absolu: Lymphocytes	Nombre absolu: Grands Mononucléaires	Nombre absolu: Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 2/II	6.30	1665	38.6	1058	106	7.9	7000	1	62	16.5	8.0	12.5	70	4340	1155	560	875	
3	1	1700	38.7	1058	103	7.8	8200	0.8	59.7	21.0	8.5	10.0	66	4895	1722	697	820	
	1.45																	0.4 c.c. sérum anti-diphtér.
	2.15						8400											
	3.15						9100											
	6.40		38.8	1059	105	7.7	10500	0.5	59.5	23.5	7.5	9	52	6248	2467	788	945	
4	1.40	1765	38.5	1059	106	8.0	8000	1	60	21.5	8.5	9	80	4800	1720	680	720	
5	1.30	1705	38.6	1060	107	8.0	9200	1	58.5	21.5	7.5	11.5	90	5382	1978	690	1058	

TABLEAU II.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	Nombre relatif: Eosinophiles	Nombre relatif: Pseudoéosinophiles	Nombre relatif: Lymphocytes	Nombre relatif: Grands Mononucléaires	Nombre relatif: Formes intermédiaires	Nombre absolu: Eosinophiles	Nombre absolu: Pseudoéosinophiles	Nombre absolu: Lymphocytes	Nombre absolu: Grands Mononucléaires	Nombre absolu: Formes intermédiaires	REMARQUES
1901. 18/I	2.50	2500	39.1	1057	85	8.8	9400	0.8	64.6	19.0	9.2	6.4	76	6073	1786	864	601	
19	2	2450	39.1	1055	86	9.1	11000	1.0	66.5	16.5	8.5	7.5	110	7315	1815	935	825	
20	6.30	2453	39.1	1057	83	8.4	11200	1.2	62.4	22.4	7.2	6.8	134	6989	2509	806	762	
	7																	0.5 c.c. sérum anti-diphtér.
	7.45						9600	1.5	63.2	23.5	6.8	5	144	6067	2256	653	480	
21	2	2360	39.2	1056	86	8.4	10500	1.2	62.4	24.4	7.2	4.8	126	6552	2562	756	504	
22	1	2380	39.0	1057	85	8.2	11300	2.0	67.0	17	8	6	226	7571	1921	904	678	

TABLEAU III.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	Nombre relatif: Eosinophiles	Nombre relatif: Pseudoéosinophiles	Nombre relatif: Lymphocytes	Nombre relatif: Grands Mononucléaires	Nombre relatif: Formes intermédiaires	Nombre absolu: Eosinophiles	Nombre absolu: Pseudoéosinophiles	Nombre absolu: Lymphocytes	Nombre absolu: Grands Mononucléaires	Nombre absolu: Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 12/II	12	2330	38.8	1057	86	8.0	9100	0.7	55.3	28.7	9.2	6.1	64	5032	2612	837	555	
	6		38.7	1057	85	8.3	8600	0.8	55	28.2	9.8	6.2	69	4730	2425	843	533	
13	1	2315	38.9	1056	87	8.4	8200	0.4	54.6	28.0	11.4	5.6	32	4478	2296	934	460	
	2																	1 c.c. de sérum anti-diphtér.
	2.30			1056	87	8.3	9000	0.2	53.7	29.1	10.0	7.0	18	4833	2619	900	630	
	3.30						13100											
	7.15		39.7	1055	82	7.4	9700											
14	12.45	2250	39.3	1054	84	7.6	10400	—	56	29.5	8	6.5	—	5824	3069	832	677	
	7		39.4				10100	1.0	54.0	26.0	8.0	11.0	101	5454	2626	808	1111	
15	2.15	2210	38.9	1054	81	7.5	11500	2.0	53.3	26.7	11	7.0	230	6130	3070	1265	805	
	7.45						10400											
16	11.35	2220	39.4	1054	84	7.6	10800	1.0	56.4	24.8	10.2	7.6	108	6091	2679	1101	821	
18	12.30	2225	38.8	1056			8000	1.0	58	24	8	9	89	5162	2136	712	801	

TABLEAU IV.

1901.																		
30/I	2	1808	39.2	1054	85	8.0	7800	3	37	45	10	5	234	2886	3510	780	390	
31	1	1830	39.3	1053	85	8.3	7000	3.1	37.3	44.7	9	5.9	217	2611	3129	630	413	
1/II	1	1890	39.4	1054	84	8.2	7400	2.0	42	45	6	5	148	3108	3330	444	370	
	6.45		39.5	1055			7600											
	7																	1 c.c. de sérum antidiphtér.
	7.45			1054	83	7.8	7300	2	44	41	8	5	146	3212	2993	584	365	
2	12	1910	39.3	1053	84	8.3	10800	3	39.5	43	8	6.5	324	4266	4644	864	702	
3	12	1895	39.5	1052	86	8.6	10100	2.5	46.5	40	6	5	252	4697	4040	606	505	
4	1.30	2023	39.2	1054	87	8.7	7400	3	46.5	39	6	5.5	222	3441	2886	444	407	
5	2	1870	39.2	1055	86	8.5	6600	2.5	41.5	39.5	8	8.5	165	2739	2607	528	561	
7	6.30	1890	39.1	1054	82	8.2	7200											

TABLEAU V.

1902.																		
12/II	12	1790	38.8	1055	92	7.2	9300	1.3	41.3	41.7	7.5	8.2	121	3841	3878	698	762	
13	6	1792	38.8	1054	93	7.1	9100	1.1	42.7	39.4	8.3	8.5	100	3886	3585	755	774	
14	12.40	1825	38.9	1055	91	6 8	10300	—	38	43.5	9	9.5	—	3914	4481	927	978	
	1.50																	1.5 c.c. de sérum antidiphtér.
	3			1055		7.0	16500	1.5	50.5	31.0	8	9.0	248	8332	5115	1320	1485	
	4						16400											
	6.30		39.0	1054	94	7.0	20500	1.0	43.5	34.5	8.5	12.5	205	8918	7072	1742	2563	
15	12.55	1715	38.6	1055	89	6.5	11900	1	42	40	9	8	119	4998	4760	1071	952	
	6.45						9300											
16	12	1750	39.2	1054	86	6.7	9600	1.5	36.0	42.5	9	11	144	3456	4080	864	1056	
18	2	1760	38.8	1054	94	6.8	8600	0.5	38.0	44	8.5	9	43	3268	3784	731	774	

TABLEAU VI.

1901.																		
20/II	2	1610	39.0	1052	81	6.5	6000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
21	1.30	1600	38.9	1053	82	6.5	7000	1.2	55.0	33.7	4.8	5.3	84	3850	2359	336	371	
22	1	1575	38.9	1053	84	7.1	7400	1.0	55.4	34.0	4.7	4.9	74	4099	2516	348	363	
	1.30																	2 c.c. de sérum antidiphtér.
	2.30				84	6.9	9200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	6.45		38.9	1052	82	7.8	11000	0.8	60.2	31.4	3.5	4.1	88	6622	3454	385	451	
23	2	1520	39.0	1054	85	7.7	7500	0.9	60.0	31.1	4.0	4.0	68	4500	2332	300	300	
24	12	1550	38.8	1053	80	7.6	8900	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
25	2	1490	38.8	1052	81	7.3	17000	0.2	63.5	30.1	3.0	3.2	34	10795	5117	510	544	
26	2	1460	38.7	1053	84	7	9400	0.5	65.3	28.0	2.7	3.5	47	6138	2632	254	329	
27	2	1450	38.9	1053	79	7.3	20000	0.1	67.2	27.6	2.1	3.0	20	13440	5520	420	600	
28	7	1405	38.5	1053			19600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2/III	1.30	1380	39.0	1052	82	6.3	14300	0.7	59.3	30.0	6.0	4.0	101	8479	4290	858	572	
5	1.30	1340	39.1	—	83	7.1	8900	0.9	57.3	33.0	5.0	3.8	80	5099	2937	445	339	

TABLEAU VII.

Date	Heure	Poids	Température	Nombre total des leucocytes	REMARQUES.
1902.					
30/I	1.5	2200	38.7	10900	
	1.15			10700	
	1.30				2 c.c. de sérum antidiphtér.
	1.31			10600	
	1.50			10000	
	2.07			11800	
	2.35		38.4	14300	
	2.55			8900	
	3.20		38.2	11300	
	7		38.5	16200	
	8			20000	
31	1.30	2120	38.4	11000	
	8		38.8	10900	
1	3	2120	38.6	16100	
	7			19400	
2	2.30	2122		16000	
	7.45			18600	
3	2.45	2015	39.0	14000	
4	1.30	2050	38.5	8900	
5	12.55	2090	38.5	9700	

TABLEAU VIII.

1902.					
1/II	1.15	1960	39.5	13200	
	1.30			13900	
	1.40				3.5 c.c. de sérum antidiphtér.
	1.55			16700	
	2.15			13900	
	2.40		39.0	10800	
	3.15			24000	
	6.50		39.3	26900	
	8			25600	
2	10	1892	39.3	25200	
	2.40			25900	
	8			28800	
3	2	1860	39.4	7600	
4	1.15	1880	39.3	6800	
5	1	1880	39.3	8400	

TABLEAU IX.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES											Remarques
								NOMBRE RELATIF					NOMBRE ABSOLU					
							Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	
1902.																		
6/II	2.20	2465	38.9	1058	99	8.0	9200	1	60.2	24.4	8.4	6.0	92	5538	2245	773	552	
7	1.45	2390	39.0	1058	100	7.7	10400	0.8	62.8	22.4	8.8	5.2	83	6532	2329	916	540	
	2.35																	4 c.c. de sérum antidiphtér.
	3						11100											
	3.10						22400	1.0	64.0	16.5	8.5	10.0	224	14336	3696	1904	2240	
	3.30						23500											
	7.30		39.2	1058	100	7.8	11800											
	8						19000	2.0	66.5	16.0	7.0	8.5	380	12635	3040	1330	1615	
8	1	2405	39.2	1060	101	8.0	11000	2.5	62.0	16.0	9.5	10.0	275	6820	1760	1045	1100	
	7		39.4				17100	1.0	72.0	13.5	5.5	8.0	171	12312	2308	941	1368	
9	11.20	2397	39.2	1060	103	7.6	13400	2.0	57.0	24.0	6.5	10.0	268	7705	3216	871	1340	
10	1.10	2330	39.5	1061	105	8.0	12000	1.5	59.0	27.0	6.5	6.0	180	7080	3240	780	720	
11	1	2270	39.4	1060	102	7.9	8800	1.4	60.2	23.8	8.6	6.0	123	5297	2095	757	528	

TABLEAU X.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Remarques
1902.																		
19/II	12	1999	38.8	1056	95	7.2	4900	0.8	59.2	32	4.2	3.8	40	2900	1568	205	187	
20	2.50	2042	38.9	1057	96	7.0	5000	0.6	57.4	34.4	3.9	3.7	30	2870	1720	195	185	6 c.c. de sérum antidiphtér.
	3.50																	
	4.15						5200	0.5	59.3	32.2	4	4	27	3083	1674	208	208	
	6		39.1	1056	100	7.3	5200	0.6	60.7	32.0	3.5	3.2	32	3156	1664	182	166	
21	10	1950	38.8	1054	92	6.9	4800	1.0	61.3	29.3	4.5	3.9	48	2942	1406	216	188	
	12.30						7400	0.4	68.0	25.1	3.4	3.1	30	5032	1857	252	229	
	6.40		38.9	1052	93	6.1	7500	0.3	70.3	23.3	3.1	3.0	23	5273	1747	232	225	
22	1.15	1875	38.9	1054	90	6.1	9400	0.1	75.4	20.0	2.1	2.4	9	7088	1880	197	226	
	6.25		38.8				9000											
23	11	1870	39.2	1055	92	7.0	8800	—	74.8	20.1	2.6	2.5	—	6583	1768	229	220	
24	3.10	1840	39.0	1055	90	7.0	6300	0.3	63.9	29.6	3.0	3.2	19	4026	1865	189	201	
25	1.30	1880	38.9	1055	95	7.3	5500	0.6	60.0	31.5	4.2	3.7	33	3300	1732	231	204	

TABLEAU XI

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES: Nombre total	NOMBRE RELATIF					NOMBRE ABSOLU					REMARQUES
								Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	
1902. 16/III	12	1731	39.1	1054	105	9.3	8700	1	54.5	32.8	5.8	5.9	87	4741	2854	505	513	
17	1	1745	39.0	1053	106	9.5	9300	1.2	53.6	33.6	6.0	5.6	111	4985	3125	558	521	
	1.30																	2 c.c. de sérum anti-diphtér. chauffé.
	2.30			1054	105	9.6	13300	1.2	57 2	29.6	5.6	6.4	150	7607	3937	745	852	
	7		39.4	1055	109	8.1	18000	—	64.8	26.8	4.0	4.4	—	11664	4824	720	792	
18	1.10	1720	39.4	1055	105	7.8	15000	0.4	53.6	31.7	6.5	7.8	60	8040	4755	975	1170	
19	3.15	1710	39.5	1056	106	8.3	12400	1	54.2	33.5	5.1	6.2	124	6720	4155	632	769	
20	1	1735	39.3	1057	108	9.6	8600	1.4	51.4	36.6	4.0	6.6	120	4420	3147	344	568	

TABLEAU XII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Remarques
1902. 23/II	6	2860	39.2	1060	104	8.6	11900	1.7	54.3	35.5	5.6	2.9	202	6462	4225	666	345	
24	12	2845	39.5	1060	105	8.5	12100	2.0	56.8	32	6.0	3 2	242	6872	3873	726	387	
	3																	6 c.c. de sérum anti-diphtér. chauffé.
	7		38.4	1061	100	7.4	12500	0.4	74.8	16	4.8	4	50	9350	2000	600	500	
25	1	2950	38.9	1060	98	7.6	22300	0.4	70.4	21.2	5.2	3.2	89	15610	4728	1159	714	
	8		38.8				20600	—	76.8	16.0	3.2	4	—	15821	3296	659	824	
26	1.30	2860	38.6	1062	95	7.9	15000	1.4	58.6	30.9	4.8	4.3	210	8790	4635	720	645	
	7						25000	—	61.5	32.3	3.1	3.1	—	15357	8075	775	775	
27	1.15	2920	39.0	1061	100	8.7	12000	1.4	59.3	31.4	4.3	3.6	168	7116	3768	516	432	
28	12.55	2840	39.0	1064	106	8.8	14800	1.2	65.6	25.6	4.8	2.8	177	9709	3788	711	415	
2/III	12.30	2657	39.2	1062	110	8.9	12400	0.4	58.8	33.2	5.2	2.4	50	7292	4116	644	298	

TABLEAU XIII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Remarques
1902. 13/III	1	2042	38.6	1059	103	9.4	9400	2.4	50.6	32.7	6.1	8.2	226	4756	3074	573	771	
	7.30		38.7	1060	104	9.3	9100	2.2	52.5	30.8	7.3	7.2	200	4778	2803	664	655	
14	1	2010	38.8	1059	105	9.2	8700	2.7	49.2	33.7	6.8	7.6	235	4280	2932	592	661	
	1.30																	0.45 c.c. de sérum antitétanique.
	2.35						7900											
	6.30			1060	105	9.2	9000	2	49.6	32.8	6	9.6	180	4464	2952	540	864	
15	1.30	2030	38.8	1060	108	9.3	8600	2.4	51.2	30.4	7.6	8.4	206	4403	2614	654	723	
16	12.25	2000	38.8	1057	102	9.3	9200	1.1	50.4	31.9	6.6	10	101	4037	2935	607	920	

TABLEAU XIV.

1902. 17/III	9.15	1875	38.5	1053	95	7.0	8400	1.5	46.0	43.4	4.0	5.1	126	3864	3646	336	428	
	7.30		38.6	1054	94	7.2	8100	2.2	44.2	45.2	3.8	4.6	178	3580	3661	308	373	
18	2.20	1890	38.6	1054	93	7.1	7600	2.7	43.0	45.3	3.7	5.3	205	3268	3443	281	403	
	4																	0.6 c.c. de sérum antitétanique.
	6		38.8	1054	95	7.2	7800	2.5	45 8	41.9	4.1	5.7	195	3572	3268	320	445	
19	1.55	1820	38.7	1055	96	7.2	8900	1.8	46.3	41.0	4.9	6	160	4120	3650	436	534	

TABLEAU XV.

1902. 28/II	10	2090	38.7	1057	94	8.1	10000	0.6	56.3	36.2	3.8	3.1	60	5630	3620	380	310	
	2	2112	39.0	1057	98	8.3	11200	0.7	56.8	35.9	4.1	2.5	78	6332	4021	459	280	
1/III	1.30	2145	39.2	1056	96	8.4	11700	0.4	53.8	38.8	4.2	2.8	46	6295	4540	491	328	
	2																	1 c.c. de sérum antitétanique.
	2.35			1055	96	8.2	11300	0.5	55.0	36.6	4.6	3.3	57	6215	4136	519	373	
	7		39.1	1057		8.6	11200	0.8	58.0	35.2	3.4	2.6	90	6494	3942	381	291	
2	11.20	2185	38.6	1056	99	8.5	16000	0.8	62.6	28.2	5.2	3.2	128	10016	4512	832	512	
	6.30		38.9				13000											
3	1	2040	38.8	1057	97	8.3	10100	0.3	57.3	34.9	4.7	2.8	30	5787	3525	475	283	
4	11.40	2080	38.7	1057	100	8.4	10300	8.4	52.6	38.4	4.8	3	123	5418	3955	495	309	

TABLEAU XVI.

1902. 4/III	9	1942	38.7	1052	81	6.0	11300	1.2	54.3	37.4	2.8	4.3	135	6135	4227	317	486	
	7.10		38.9	1052	82	5.7	11000											
5	12.15	1980	39.1	1051	79	5.8	10500	1.4	52.3	37.8	2.7	5.8	147	5491	3969	283	609	
	1.45																	3 c.c. de sérum antitétanique.
	2.25			1051	79	5.7	11300	1.0	55.7	35.5	3.5	4.3	113	6295	4012	395	485	
	3.15						17000											
	7		39.0	1052	82	5.5	17700	0.8	59.6	31.2	3.6	4.8	142	10550	5522	637	849	
6	1.20	1950	38.8	1052	82	6.0	19100	0.4	63.6	29.2	4.8	2	76	12148	5577	917	382	
	8		38.8				22900											
7	9.35	1985	39.0	1052	84	5.4	14200	1.7	55	31.7	5.3	6.3	242	7810	4502	752	894	
8	9.25	1980	39.3	1053	82	6.0	11800	0.5	55.5	34	4	6	59	6549	4012	472	708	

TABLEAU XVII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Leucocytes: Nombre total	Nombre relatif: Eosinophiles	Nombre relatif: Pseudoéosinophiles	Nombre relatif: Lymphocytes	Nombre relatif: Grands Mononucléaires	Nombre relatif: Formes intermédiaires	Nombre absolu: Eosinophiles	Nombre absolu: Pseudoéosinophiles	Nombre absolu: Lymphocytes	Nombre absolu: Grands Mononucléaires	Nombre absolu: Formes intermédiaires	REMARQUES
1900. 31/X	1	2795	39.5	1057	96	7.7	11400	2	48	37.3	8.7	4	228	5472	4252	992	456	
1/XI	2	2730	38.8	1057	96	7.8	10900	2	47.6	39.2	7.8	3.4	218	5189	4272	851	370	
2	11.30	2645	38.9	1059	98	8.2	11500	2.5	49.5	38	7.5	2.5	288	5692	4370	862	288	
	2.10																	4 c.c. de sérum antitétanique.
	2.25				98	8.2	8000	1.5	50.0	38.8	6.5	3.2	120	4000	3104	520	256	
	6		39.2	1060	100	8.3	23500	1	65	25.0	8	1	235	15275	5875	1880	235	
3	12	2560	39.0	1060	100	8.3	12900	2	53.6	37.2	5.4	1.8	258	6915	4798	696	233	
4	1.40	2500	38.7	1057	99	8.2	11800	2	54	35.3	6.6	2.1	236	6372	4166	779	247	
5	2	2530	39.0	1058	98	8.2	10200	0.7	49.2	41.2	5.4	3.5	72	5018	4202	550	358	

TABLEAU XVIII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Leucocytes: Nombre total	Nombre relatif: Eosinophiles	Nombre relatif: Pseudoéosinophiles	Nombre relatif: Lymphocytes	Nombre relatif: Grands Mononucléaires	Nombre relatif: Formes intermédiaires	Nombre absolu: Eosinophiles	Nombre absolu: Pseudoéosinophiles	Nombre absolu: Lymphocytes	Nombre absolu: Grands Mononucléaires	Nombre absolu: Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 7/III	12	1983	39.0	1052	77	6.1	8900	0.7	52.8	39.3	4.0	3.2	62	4690	3498	356	285	
	6		39.2	1053	78	6.3	10000	1.3	53.1	36.4	5.4	3.8	130	5310	3640	540	380	
8	1.30	1920	39.2	1051	79	6.2	9600	1.0	54.3	37.7	3.3	3.7	96	5212	3620	316	356	
	2.15																	5 c.c. de sérum antitétanique.
	2.45			1051	80	6.3	9000	0.8	56.8	34.8	4.4	3.2	72	5112	3132	396	288	
	7.15		39.1	1051	77	6.1	27300	1.2	62.8	28.8	3.6	3.6	327	17145	7862	983	982	
9	11.50	1990	39.0	1053	75	5.9	15000	1.0	59.3	31.4	4.3	4	150	8895	4710	645	600	
	7						19300											
10	1	2032	39.6	1052	74	5.6	10800	—	50.5	41.1	3.8	4.6	—	5455	4438	410	407	
11	9.30	2022	39.3	1052	80	6.3	8600	—	45.6	43.8	5.4	5.2	—	3922	3767	464	447	

TABLEAU XIX.

1902. 10/III	9	1900	38.5	1056	108	8.2	8300	1.7	56.3	31.8	6.3	3.9	142	4672	2640	522	324	
	8		38.8	1058	105	8.2	7900	1.9	56.6	33.5	4.8	3.2	151	4472	2646	379	252	
11	1.30	1860	38.6	1058	103	8.1	7400	2.4	59.2	30.4	5.2	2.8	178	4380	2250	384	208	
	2.55																	
	3.35			1056	103	7.6	8800											8 c.c. de sérum antitétanique
	7		38.7	1058	104	7.5	13000	1.1	66.1	26.7	4.8	1.3	143	8593	3471	624	169	
12	1.30	1925	38.6	1060	107	8.0	17800	—	68.5	26.3	3.2	2.0	—	12193	4681	570	356	
	8.45						12400	2.5	55.2	31.4	6.6	4.3	311	6844	3893	819	533	
13	1.50	1880	38.6	1057	106	8.0	11900	1.9	54.3	36.4	4.5	2.9	227	6461	4331	535	346	
14	1.30	1935	38.9	1057	105	8.1	8500	2.1	56.3	32.1	6.0	3.5	178	4786	2728	510	298	
16	9	1885	38.8	1056	107	8.3	8000	1.0	55.5	34.6	5.3	3.6	80	4440	2768	424	288	

TABLEAU XX.

1902. 15/V	1	3150	38.7	1055	97	8.5	7500	2.2	58.2	33.6	3	3	165	4365	2520	225	225	
	7		38.9	1056	95	8.6	8000	1.8	60.7	31.9	2.7	2.9	144	4856	2552	216	232	
16	2	3150	38.7	1055	98	8.8	8400	2.8	60.4	32.0	2.0	2.8	235	5073	2688	168	236	
	3.45																	3 c.c. de sérum antitétan. chauffé.
	7		39.2	1056	100	8.8	15700	2.0	66.4	25.6	4.0	2.0	314	10425	4019	628	314	
17	1	3180	39.0	1056	95	8.2	12900	3.5	62.5	27.0	3.0	4.0	451	8063	3483	387	516	
18	11	3218	38.9	1055	90	7.5	9400	1.9	57.8	31.1	4.8	4.4	179	5434	2923	451	413	
19	12	3155	38.9	1054	92	7.9	10200	—	58.3	33.8	4.1	3.8	—	5946	3448	418	388	
21	2	3120	38.8	1055	96	8.6	6400	1	57.9	35.1	3.5	2.5	64	3706	2246	224	160	

TABLEAU XXI.

1902. 25/III	1.30	2230	38.3	1051	88	6.6	11800	1.0	50.0	39.0	4.5	5.5	118	5900	4602	531	649	
26	1.20	2250	38.6	1051	92	7.0	12800	0.7	53.1	36.9	3.3	6.0	90	6797	4723	422	768	
	2.15																	0.6 c.c. de sérum antistreptococcique
	3.15						12700	1.2	53.6	35.3	4.6	5.3	152	6808	4488	584	673	
	6 40		38.6	1052	89	6.9	11800	0.8	49.6	38.4	5.3	5.9	95	5853	4531	625	696	
27	1.30	2285	38.7	1051	90	6.9	12500	0.9	52.3	38.4	3.9	4.5	112	6537	4800	488	563	
28	1.05	2320	38.7	1052	85	6.5	11800	1.5	51.7	37.7	4.3	4.8	177	6102	4448	507	566	

TABLEAU XXII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES											REMARQUES
							Nombre total	NOMBRE RELALIF					NOMBRE ABSOLU					
								Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosinophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	
1902. 23/III	10	1872	39.0	1054	101	7.4	9100	1.0	46.5	33.9	8.4	10.2	91	4232	3085	764	928	
	7		38.8	1055	104	7.5	10700	0.6	47.8	32.5	9.1	10	64	5115	3478	973	1070	
24	11.30	1895	39.1	1055	104	7.7	10500	0.8	48.8	30.8	10	9.6	84	5124	3234	1050	1008	
	1.30																	1 c.c. de sérum antistreptococcique
	2.50			1054	104	7.5	10100	0.5	47.5	32.4	9.6	10	51	4797	3272	970	1010	
	7		38.9	1052	103	7.2	10400	0	49.7	33.6	7.3	9.4	0	5169	3494	759	978	
25	2.30	1905	38.7	1055	106	7.5	9200	0.4	48.1	31.7	8.9	10.9	36	4425	2916	819	1004	

TABLEAU XXIII.

1902. 1/IV	1.30	2380	38.7	1058	103	6.8	7100	2.5	46.2	36	7.3	8	177	3281	2556	518	568	
	6.20		38.6	1057	105	6.9	8600	2.7	50.6	33.4	7.3	6	232	4352	2873	627	516	
	6.30																	2.5 c.c. de sérum antistreptococcique
	7.45						8000	2	50	34	6.6	7.4	160	4000	2720	528	592	
2	9.15	2295	38.8	1058	98	6.5	16300	1.3	66	25.3	4	3.4	211	10758	4124	653	554	
	2.10			1056	98	6.5	10600	0.4	74.0	16.4	5.6	3.6	43	7844	1738	593	382	
3	2	2265	38.8	1056	106	7.1	9500	1.0	65.0	25	6	3	95	6175	2375	570	285	
4	2.15	2330	39.0	1056	103	7.1	7900	2.0	42.5	47.5	4	4	158	3357	3753	316	316	

TABLEAU XXIV.

Date	Heure	Poids	Température	Nombre total des leucocytes	REMARQUES.
1902.					
5/IV	1.45	1890	38.9	8600	
6	12.48	1900	38.8	9700	
	1.10				3.5 c.c. de sérum antistreptoc.
	1.11			10200	
	1.25			10600	
	1.55			23300	
	2.45			13700	
	3.15			12100	
	6.30		38.8	16400	
7	9.17	1950	39.2	17000	
	1.48			15100	
8	1.30	1920	38.8	17900	
9	1.50	1990	38.7	12700	
11	2.30	1920	38.6	9800	

TABLEAU XXV.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	LEUCOCYTES Nombre total	NOMBRE RELATIF Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	NOMBRE ABSOLU Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 5/IV	12.55	2530	38.6	1053	106	7.2	12800	0.8	53.9	39.4	4.0	1.9	103	6899	5043	512	243	
6	1	2410	38.5	1054	107	7.2	13300	0.5	54.5	39.5	4.5	1.0	67	7248	5253	598	134	
	1.30																	4 c.c. de sérum antistreptococcique
	2			1055	106	7.3	12200	1.0	60.0	33.0	3.5	2.5	122	7320	4026	427	305	
	6.08		38.7	1054	106	6.0	18700	0.6	69.3	25.0	2.3	2.8	112	12959	4675	430	524	
7	1.30	2470	39.1	1053	100	6.9	17100	—	59.3	32.0	5.5	3	—	10174	5472	941	513	
8	1.50	2535	39.0	1054	105	7.4	11800	—	57.5	35.0	3.5	4	—	6785	4130	413	472	
9	1.55	2455	38.9	1054	104	7.3	12500	1.1	55	37.2	4.4	2.3	137	6875	4650	550	288	

TABLEAU XXVI.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 10/IV	12	1934	38.8	1055	102	7.6	12400	1.5	57.4	29.2	5.0	6.9	186	7118	3621	620	855	
	6		38.9	1054	103	7.5	11800	1.2	56.8	28.7	6.5	6.8	142	6702	3387	767	802	
11	1	1940	38.9	1055	101	7.5	13000	1.6	58.4	26.8	5.6	7.6	208	7592	3484	728	988	
	1.15																	5 c.c. de sérum antistreptococcique
	2.45			1055	102	7.4	11600	1.8	55.8	28.1	5.4	8.9	209	6473	3260	626	1032	
	6.45		38.9	1055	100	7.1	18100	0.8	70.0	21.6	4.0	3.6	145	12670	3910	724	651	
12	1	1870	39.2	1057	104	7.2	13500	—	73.2	20.4	2.4	4	—	9882	2754	324	540	
13	7.25	1900	39.0	1056	102	7.5	11400	0.7	64.8	25.3	4.1	5.1	80	7387	2884	467	582	

TABLEAU XXVII.

Date	Heure	Poids	Température	Poids spécifique	Hémoglobine	Hématies	Nombre total	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	Eosinophiles	Pseudoéosi-nophiles	Lymphocytes	Grands Mononucléaires	Formes intermédiaires	REMARQUES
1902. 15/IV	10.15	2038	39.1	1056	99	7.7	8700	1.8	42.2	40.5	7.6	7.9	157	3671	3523	661	688	
	7.30		38.9	1055	97	7.6	9600	2	40.6	43.0	7.0	7.4	192	3898	4128	672	710	
16	1.15	2045	38.6	1055	96	7.6	9000	2.4	39.0	45.2	6.2	7.2	216	3510	4068	558	646	
	1.45																	10 c.c. de sérum antistreptoc.
	2.45			1054	96	7.1	8400	1.7	37.2	46.6	8.3	6.2	143	3126	3014	697	520	
	7		38.7	1052	96	7.3	12000	2.3	66.1	21.6	5.4	4.6	276	7932	2592	648	552	
17	1.15	2015	39.1	1054	97	7.1	14400	—	62.4	28.4	4.0	5.2	—	8986	4090	576	748	
	6.40						16700	—	71.2	21.2	2.4	5.2	—	11890	3540	402	868	
18	12	1995	38.9	1052	97	7.3	10000	0.5	54.5	37.1	3.1	4.8	53	5777	3032	329	509	
19	1.30	2090	38.6	1052	94	7.7	8000	1.5	48.1	38.8	5.2	6.4	120	4137	3337	447	550	

TABLEAU XXVIII.

1902. 20/IV	1.30	2730	38.6	1053	95	7.8	12500	1.1	44.4	47.5	3.4	3.6	137	5550	5938	425	450	
21	12.50	2690	38.6	1053	95	7.5	13700	1.4	46	45.6	3.2	3.8	192	6302	6247	438	521	
	2.45																	4 c.c. de sérum anti-streptoc. chauffé.
	7		38.7	1055	90	6.5	22700	0.6	61.6	32	3.8	3.0	136	13983	7264	636	681	
22	1.20	2715	38.7	1054	96	7.1	16200	0.8	52.9	39.3	3.4	3.6	130	8570	6367	550	583	
23	1.30	2775	38.8	1053	94	7.0	14200	0.5	50	43.4	2.1	4	71	7100	6163	298	568	
· 24	1.45	2755	39.0	1052	93	7.4	13500	—	47.2	44.8	4.1	3.9	—	6372	6048	554	526	
26							12300											

TABLEAU XXIX.

1902. 23/IV	1.15	2035	38.8	1053	100	9.5	10000	0.7	43.7	46.3	3.1	6.2	70	4370	4630	310	620	
	1.50																	2 c.c. de sérum de cheval normal.
	2.40						12000											
	6.45		39.1	1053	90	8.6	17200	0.5	66.9	25.0	3.2	4.4	86	11507	4300	550	757	
24	2	1935	39.2	1055	95	9.0	19600	—	64.7	25.3	5.3	4.7	—	12681	4959	1039	921	
25	1.20	1868	39.3	1055	98	9.2	11800	1.0	49.3	41.2	2.9	5.6	118	5817	4862	342	661	
26							10700											

TABLEAU XXX.

1902. 26/IV	2	1820	39.1	1055	95	8.3	11500	—	48.5	43.5	4.5	3.5	—	5577	5003	517	403	
27	12.40	1832	38.9	1054	96	8.2	12500	—	46.3	43.9	5.8	4	—	5788	5487	725	500	
	1																	
	2.15					8.3	12400											4 c.c. de sérum normal de cheval.
	7		39.0	1054	86	7.4	25100	0.5	63.5	26.5	5	4.5	125	15938	6652	1256	1129	
28	12.45	1828	39.2	1055	92	8.2	19300	0.3	54.5	35.0	6.2	4.0	58	10518	6755	1197	772	
29	1.40	1870	39.2	1054	95	8.1	13900	1.0	50.1	40.5	5.2	3.2	139	6965	5629	722	445	
30	1.45	1838	39.3	1054	94	8.3	12200	0.8	50	41.5	4.1	3.6	98	6100	5063	500	439	
1/V							11300											

Bibliographie.

(1) BAGINSKI A. : *Die Diphterie.* Nothnagels' Handbuch der spec. Pathol. und Therap. 1897.

(2) BILLINGS J. S. : *The blood corpuscles in diphteria with especial reference to the effect produced upon them by the antitoxin of diphteria.* Medical Record. New-York, 1896, 25 April.

(3) BRIUSGIN : *La toxicité du sérum antidiphtérique pour les oiseaux et les animaux.* Wracz, 1895, No 37 (en russe).

(4) BOUTIAGIN P. B. : *Les modifications du sang chez les chevaux, immunisés contre la diphtérie.* Thèse de Tomsk. 1901, (en russe).

(5) DECROLY : *Action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives intern. de pharmacod., 1898.

(6) EWING JAMES : *The leucocytosis of diphteria under the influence of serum therapie.* New-York Med. Journal. 1895.

(7) J. FILÉ : *La leucocitosi nella infezione difterica con speciale riguardo alla siero-terapia.* Lo sperimentale 1896.

(8) GABRITSCHEWSKY G. : *Du rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique.* Ann. de l'Institut Pasteur, 1894, no 10.

(9) HAZE : *Les modifications du sang diphtérique sous l'influence du sérum anti-diphtérique.* Thèse de St-Petersbourg, 1898 (en russe).

(10) GOUNDOBIN N. P. : *La valeur clinique de la leucocytose dans la diphtérie.* Bol. Gazet. Botk. 1897, (en russe).

(11) KARLINSKI : *Beeinflust das Diphterie Heilserum irgend wie den Stoffweschel im gesunden Organismus.* Wien. med. Woch., 1895.

(12) KOSOROTOFF : *Les modifications du sang et de quelques organes chez les lapins après l'injection du sérum antidiphtérique.* Wiest. Obsz. Gigien. i Sud. Med. 1895 (en russe).

(13) POIX GASTON : *Recherches critiques et expérimentales sur le sérum anti-diphtérique.* Paris, 1896.

(14) ROGER et JOSUÉ : *Influence des injections souscutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse.* Comp. Rendu de la Soc. de Biol., 1894, no 14.

(15) SCHLESINGER E. : *Die Leucocytose bei Diphterie.* Archiv f. Kinderheilk. 1896, Bd. XIX.

(16) SWICRZEWSKI L. : *Influence des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Thèse de Varsovie. 1900 (en russe).

(17) VLAJEFF : *Du traitement de la diphtérie par le sérum carbolisé et non carbolisé.* Woen. Med. Zur. 1896.

(18) ZAGARI e CALABRESE : *Ricerche cliniche esperimentali sulla tossina e anti-tossina diffteritica.* La Riforma Medica. 1896.



ISTITUTO FARMACOLOGICO DELL'UNIVERSITÁ DI CAMERINO DIRETTO DAL PROF. F. A. FODERÁ.

Funzione antidotica dell'Ossigeno

Ricerche sperimentali

DI

F. A. FODERÁ, E G. MEI GENTILUCCI,

Prof. di Materia Medica. Studente di Medicina.

Le ricerche che presentiamo oggi sono la continuazione di quelle che uno di noi ha già pubblicato in due note, la prima del luglio 1903, la seconda del gennaio di quest' anno(1), alle quali rimandiamo per le considerazioni di indole generale che le hanno motivate.

Desiderosi di attenerci per ora alla semplice esposizione dei fatti osservati, aggiungeremo pochi commenti, nel caso che ci appariranno necessarî alla completa intelligenza dei risultati sperimentali; solo quando le osservazioni si saranno sufficientemente moltiplicate uno di noi si crederà autorizzato a raccoglierle in unico insieme, nella speranza che potranno portare un modesto contributo in un ordine di indagini di cui è evidente l'interesse biologico e forse anche pratico.

In questa nota ci occupiamo esclusivamente dell'influenza della respirazione in ambiente di ossigeno sul decorso e sull'esito di taluni avvelenamenti.

(1) F. A. FODERÁ : *Funzione antidotica del permanganato di potassio.* Archivio di Farmacologia e Terapeutica, vol. XI, fas. 7 e *Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini.* Atti della R. Accademia delle Scienze mediche di Palermo, 1904, seduta del 30 gennaio; Archives internationales de Pharmacodynamie, vol. XIII, fas. 1 et 2, pag. 25.

Le sostanze che abbiamo preso in esame sono la stricnina ed il fenato di sodio. Le esperienze sono state fatte sui conigli.

Gli animali venivano tenuti sotto una grande campana, a perfetta tenuta, nel cui interno, a livello del suolo, si faceva arrivare, attraverso una valvola del Müller, ossigeno puro da un grande gassometro; l'apertura superiore della campana veniva posta in comunicazione con un'altra valvola del Müller. Si regolava l'accesso del gas in modo da avere un'attiva ventilazione, così che dalla valvola espiratoria fuoruscisse una corrente ricchissima di ossigeno; l'*optimum* desiderato si raggiungeva con un consumo di ossigeno di 15 litri all'ora.

Stricnina.

L'influenza dell'ossigeno nell'avvelenamento da stricnina aveva formato da molto tempo soggetto di studio da parte di varî osservatori, i quali però erano giunti a risultati discordi. La letteratura sull'argomento trovasi minutamente esposta nel lavoro di Osterwald(1), al quale perciò rimandiamo.

L'Osterwald riprese nel 1900 questi studî nel laboratorio di Gottinga, per consiglio del Prof. Jacobj, sperimentando sui topi, sui polli e sulle cavie. Per le ragioni che egli espone, e sulle quali sarebbe superfluo di insistere, egli compì sulle cavie la maggior parte delle sue ricerche, e trovò che in questi animali si può, mediante l'ossigeno, rendere tollerabili dosi di stricnina di molto superiori alle letali.

Avendo uno di noi dimostrato già nei precedenti lavori che nell'azione degli ossidanti nell'avvelenamento stricnico non può tenersi conto soltanto dell'attività del mezzo ossidante, ma che deve prendersi in molta considerazione anche la suscettibilità delle diverse specie animali di fronte al veleno, abbiamo creduto necessario di ripetere anzitutto sui conigli le esperienze di Osterwald. Sarebbe stato nostro desiderio di estendere le ricerche ai cani, ma abbiamo dovuto per ora rinunziarvi, per mancanza di adatti mezzi.

Esperienza I.

Coniglio di kgr. 1,075.

8.55. Si pone il coniglio nell'atmosfera di ossigeno e lo si tiene fino alle ore 17.

17. Iniezione ipodermica di gr. 0,00065 di nitrato di stricnina (gr. 0,0006 per kgr., cioè la dose minima letale). Appena fatta l'iniezione si rimette il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

---

(1) *Ueber den Einfluss der Sauerstoffathmung auf die Strychninwirkung*. (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., Bd. 44, S. 451).



17.22. L'animale, che fino a questo momento se ne è stato tranquillo, vien preso improvvisamente da un forte accesso di tetano, cui ne seguono molti altri di varia intensità e durata. Il periodo delle convulsioni generali dura fino alle 18.5; da questo momento in poi l'animale si va sempre più rimettendo.

18.50. Il coniglio è completamente rimesso, si muove liberamente e mangia l'erba posta sotto la campana; battendo su questa fortemente, non sussulta neanche. Lo si toglie dall'atmosfera di ossigeno e si lascia libero per la stanza.

La mattina del giorno successivo il coniglio si mostra sempre perfettamente normale, e così si mantiene nei giorni seguenti.

Esperienza II.

Coniglio di kgr. 1,450.

8.30. Si colloca l'animale nell'atmosfera di ossigeno e lo si tiene fino alle 16.30.

16.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,00087 di nitrato di stricnina (gr. 0,0006 per kgr. di peso). Subito compiuta l'iniezione si rimette il coniglio sotto la campana.

16.53. Primo accesso di tetano, seguito a varî intervalli da altri più o meno intensi.

17.31. Non si osservano più convulsioni generali; l'animale tiene la sua posizione ordinaria e sta tranquillamente immobile. Battendo anche leggermente sulla campana il coniglio subito sussulta, ma non vien preso più da tetano.

18.15. L'animale è molto più rimesso; non presenta più scosse muscolari spontanee, ma solo dietro stimoli, e di leggera intensità. Mangia anche con appetito l'erba posta sotto la campana.

19. Il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale. Lo si toglie dall'atmosfera di ossigeno e si lascia libero per la stanza.

Esperienza III

Coniglio di kgr. 1,670.

11.40. Si pone l'animale nell'atmosfera di ossigeno e ve lo si mantiene fino alle 18 40.

18.40. Iniezione ipodermica di nitrato di stricnina gr. 0,0015 (gr. 0,0009 per kgr. di peso) Si rimette subito dopo il coniglio sotto la campana.

19.3. Improvviso violentissimo accesso di tetano. Il periodo di intense convulsioni generali, interrotte da pause di breve durata, va fino alle ore 19.12, nel qual momento il coniglio comincia a far tentativi per rimettersi in piedi, senza però riuscirvi. Di quando in quando presenta più o meno intense scosse muscolari, ha respiro ansante. Ad ogni stimolo sussulta violentemente.

19.20. Il coniglio riesce a riprendere la sua posizione ordinaria; ha respiro più calmo. Le scosse convulsive perdurano, ma di minore intensità e più distanzate.

19.55. L'animale mostrasi quasi ristabilito : lo si toglie dalla campana e lo si può agevolmente maneggiare senza che dia altro segno che di una leggera iperestesia. Lo si lascia libero per la stanza.

La mattina del giorno dopo il coniglio si dimostra in condizioni del tutto fisiologiche, e così nei giorni seguenti.

Esperienza IV.

Coniglio di kgr. 0,947.

9. Si pone il coniglio nell'atmosfera di ossigeno, e ve lo si tiene fino alle 16 30.

16.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,00086 di nitrato di stricnina (gr. 0,0009 per kgr. di peso). Appena compiuta l'iniezione si rimette il coniglio nell atmosfera di ossigeno.



16.54. L'animale non ha mostrato fin qui che un leggero intirizzimento degli arti. Si batte un colpetto sulla campana e tosto il coniglio sussulta con violenza, e immediatamente dopo cade in tetano. Gli accessi si ripetono a varî intervalli; durante questi l'animale resta a giacere sul fianco, con respirazione ansante. Il periodo delle convulsioni generali, che si vanno però sempre più attenuando, si protrae fino alle 17.18.

17.20. L'animale comincia a far dei tentativi per rialzarsi, e giunge a mettersi in piedi. Resta così immobile, evitando ogni movimento; di quando in quando sussulta anche spontaneamente.

17.48. Il coniglio è molto più rimesso. Si muove con una certa franchezza, e mangia l'erba posta sotto la campana; solo dietro forti stimoli ha delle scosse muscolari.

18.15. Non si riesce a provocare più scosse convulsive. Si toglie il coniglio dall'ambiente di ossigeno, e lo si lascia libero per la stanza. Saltella come un animale del tutto normale ed accorre avidamente al cibo offertogli.

Nel giorno successivo e nei seguenti perdura lo stato perfettamente fisiologico.

Esperienza V.

Coniglio di kgr. 1,570.

10.10. Si pone l'animale in atmosfera di ossigeno e ve lo si tiene fino alle ore 18.10.

18.10. Iniezione ipodermica di nitrato di stricnina gr. 0,0019 (gr. 0,0012 per kgr. di peso). Immediatamente dopo praticata l'iniezione si rimette il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

18.20. Primo accesso di tetano, cui ne seguono molti altri, finchè alle

19.23. si ha la morte dell'animale.

Esperienza VI.

Coniglio di kgr. 1,360.

9.20. Si mette l'animale in atmosfera di ossigeno e ve lo si mantiene fino alle 17.20.

17.20. Iniezione ipodermica di gr. 0,0016 di nitrato di stricnina (gr. 0,0012 per kgr. di peso); subito fatta l'iniezione si ripone il coniglio nell'atmosfera di ossigeno.

17.31. Primo accesso di tetano, seguito da molti altri ad intervalli più o meno brevi. Il periodo convulsivo si protrae fino alle

18.3, ora in cui l'animale muore.

Come si rileva dai protocolli delle esperienze, i conigli venivano tenuti per molte ore (7—8 ore) in atmosfera di ossigeno puro prima della somministrazione del veleno; vi erano rimessi subito dopo fatta la iniezione e mantenuti fino a quando non si erano visibilmente dissipati i fenomeni tossici.

In tali condizioni con la dose minima letale (corrispondente a gr. 0,0006 per kgr. del corpo) somministrata per iniezione ipodermica non soltanto non si avvera la morte, ma l'avvelenamento, benchè si manifesti con i suoi caratteri tipici, ha un decorso molto breve, ottenendosi abbastanza rapidamente il ritorno al normale.



Elevando la dose ad una volta e mezzo la letale (gr. 0,0009 per kgr. del corpo) si ha pure il completo ristabilimento, anche qui in tempo breve. Con la dose doppia della letale (gr. 0,0012 per kgr.) si ha invece costantemente la morte, ma in un tempo maggiore dell'ordinario; si ottiene cioè un ritardo nel decorso dell'avvelenamento, pur non riuscendosi a salvare gli animali.

Nel modo con cui sono state condotte le esperienze fin qui esposte, se appare manifesta la benefica influenza dell'ossigeno nell'avvelenamento stricnico, non si rileva però quanta parte si debba attribuire alla possibile azione preventiva, e quanta a quella curativa propriamente detta.

È noto oramai, in ispecie per le ricerche fatte dal ROSENTHAL nell'Istituto fisiologico di Erlangen, che aumentando l'introduzione di ossigeno l'organismo ne assume una certa quantità, che non viene utilizzata immediatamente in un processo esotermico di ossidazione, ma sibbene rimane immagazzinata in forma disponibile. E poichè si tratta di quantità che superano di molto quelle che l'emoglobina può fissare anche nelle condizioni migliori, deve ammettersi che l'ossigeno contragga nel protoplasma dei tessuti una combinazione (ossigeno intracellulare) dalla quale possa essere ceduto al bisogno(1). Nel caso nostro dunque interessava vedere quanta parte nel fenomeno dovesse attribuirsi all'ossidazione della stricnina per opera dell'ossigeno già immagazzinato, e quanta invece all'ossidazione determinata man mano dall'ossigeno introdotto durante l'avvelenamento. L'accertamento poi di una azione benefica da parte dell'ossigeno introdotto precedentemente, costituisce, a nostro credere, una sicura riprova delle deduzioni così interessanti cui è giunto il ROSENTHAL nel lavoro dinanzi citato.

Abbiamo quindi variate le nostre ricerche iniettando ad alcuni conigli il veleno, e ponendoli solo consecutivamente in atmosfera di ossigeno. In tal caso gli effetti debbono ascriversi all'azione diretta dell'ossigeno che viene introdotto, mentre resta esclusa l'azione che potrebbe derivare dall'ossigeno intracellulare.

Cominciamo col riferire le esperienze relative.

Esperienza VII.

Coniglio di kgr. 1,127.

14,51. Iniezione ipodermica di gr. 0,00068 di nitrato di stricnina (gr. 0,0006 per kgr. del corpo). Immediatamente dopo fatta la iniezione si pone il coniglio in atmosfera di ossigeno.

---

(1) HIS-ENGELMANN: Archiv f. anat. und Physiol.; Physiol. Abth. 1902. (Due comunicazioni del ROSENTHAL.)



15.5. Nel muoversi il coniglio mostra già evidente irrigidimento degli arti; la respirazione è accelerata.

15.8. Primo accesso di tetano, seguito tosto da un secondo di intensità pressochè uguale; il coniglio resta a giacere sul fianco con respiro fortemente ansante.

15.10. Nuovo accesso di tetano.

15.12. Il coniglio tenta di rimettersi in piedi, ma non vi riesce; presenta respiro ansante, scosse convulsive più o meno intense, che si ripetono ad intervalli variabili.

15.15. Nei tentativi reiterati che fa per alzarsi è preso da un nuovo accesso tetanico, ma di intensità minore e di durata più breve dei precedenti.

15.21. Il coniglio si rimette in piedi; ha respiro celere, ma non veramente affannoso; va in giro sotto la campana annasando, con movimenti un po' rigidi. Da questo momento in poi il miglioramento si va sempre più accentuando.

16.15. Lo si toglie dalla campana : mostra ancora un po' di rigidità degli arti nel muoversi; sussulta se eccitato.

Esperienza VIII.

Coniglio di kgr. 1,005.

13.20. Iniezione ipodermica di gr. 0,0006 di nitrato di stricnina; subito dopo si colloca l'animale in atmosfera di ossigeno.

13.36. Evidenti segni di stricnismo.

13.40. Primo accesso di tetano, cui ne seguono altri a brevi intervalli, di varia intensità e durata. Il coniglio giace sul fianco, con respiro fortemente affannoso.

13.53. L'animale tenta reiteratamente di alzarsi, senza però riuscirvi; in uno di questi tentativi è preso da un nuovo accesso di tetano, che però non raggiunge l'intensità dei precedenti ed ha anche una durata più breve.

13.57. Il coniglio presenta di quando in quando forti scosse, ma non più tetano; giace sempre sul fianco, ma tiene la testa sollevata e ripete spesso i tentativi per rimettersi in piedi. La respirazione é sempre accelerata, ma non più affannosa.

13.59. Si rialza; tiene gli arti anteriori distesi e come puntellati al suolo; ha ancora qualche scossa.

14.3. L'animale riesce, con qualche stento, a leccarsi le zampe e passarle sulla faccia. Da questo momento le condizioni del coniglio vanno migliorando rapidamente.

15. Si toglie l'animale dalla campana : mostra ancora una leggera iperestesia.

Esperienza IX.

Coniglio di kgr. 1,354.

16.10. Iniezione ipodermica di gr. 0,0012 di nitrato di stricnina (gr. 0,0009 per kgr. di peso). Appena terminata l'iniezione si mette il coniglio in atmosfera di ossigeno.

16.21. Segni evidenti di stricnismo.

16.28. Primo accesso di tetano intenso e prolungato, cui ne segue subito dopo un secondo.

16.30. Nuovi accessi ripetentisi a brevi intervalli : durante questi il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro fortemente affannoso.

16.34. L'animale solleva un po' la testa; parrebbe quasi che volesse rimettersi, ma subito dopo ricade in preda a nuovi accessi di tetano, e dopo uno di questi alle

16.37 muore.



Esperienza X.

Coniglio di kgr. 1,070.

16.50. Iniezione ipodermica di gr. 0,00097 di nitrato di stricnina (gr. 0,0009 per kgr. del corpo); immediatamente dopo si pone l'animale in atmosfera di ossigeno.

17.2. Improvviso accesso di tetano, e tosto dopo un secondo. Il coniglio resta a giacere sul fianco con respiro fortemente affannoso e a brevi intervalli presenta forti scosse convulsive.

17.5. Nuovo fortissimo accesso tetanico; superato questo il coniglio rimane come sfinito e dopo pochi minuti, alle

17.8 muore.

Dalle esperienze esposte si rileva subito che facendo precedere la iniezione di stricnina, e ponendo poi gli animali in ambiente di ossigeno, si riesce a salvare la vita solo con la dose minima letale, mentre con quella di 0,0009 del sale alcaloideo per kgr. del peso si ha costantemente la morte. Sorge inoltre che i conigli non si rimettono in ugual tempo così completamente come nell'altro caso. Dunque se deve affermarsi che l'ossigeno, pervenendo come tale nell'organismo per la via del respiro, esercita un'azione curativa efficace nell'avvelenamento stricnico, non può d'altra parte sconoscersi l'importanza che ha nel fenomeno l'ossigeno intracellulare.

Tentammo anche di dimostrare direttamente l'azione dell'ossigeno previamente immagazzinato, tenendo cioè gli animali per 7—8 ore in ambiente di ossigeno, iniettando poi la stricnina e lasciandoli in seguito nell'atmosfera ordinaria. Dobbiamo però avvertire che non ci riuscì in tal modo di salvare costantemente gli animali, anche con la dose minima letale; più spesso anzi i conigli soccombettero all'avvelenamento. Riteniamo perciò inutile riferire le esperienze fatte.

Questo esito spesso negativo non infirma però la conclusione già da noi tratta sull'attività dell'ossigeno intracellulare. Le esperienze della prima serie, in rapporto con quelle della seconda, ne sono una prova evidente. D'altra parte è da riflettere che nel caso della stricnina ci troviamo di fronte ad un veleno di effetto rapidissimo, la cui azione si svolge tumultuariamente, per cui è da supporre che manchi spesso il tempo necessario all'attivazione dell'ossigeno immagazzinato. Vedremo infatti che nel caso dell'avvelenamento da fenolo si riesce a porre nettamente in evidenza la benefica azione dell'ossigeno precedentemente fissato dai tessuti.

Fenolo.

Il comportamento del fenolo verso gli ossidanti è stato studiato ampiamente dal punto di vista chimico. Così trattando il fenolo con

soluzione di camaleonte si forma p-difenolo (DIONIN), molto acido ossalico ed un po' di acido salicilico (HENRIQUES)(1).

Nell'ossidazione con camaleonte in soluzione alcalina si formano acido tartrico inattivo e anidride carbonica (DÖBNER (2). È nota anche l'influenza del perossido di idrogeno, del triossido di cromo, etc

Studiando sul potere antidotico del permanganato di potassio, uno di noi ebbe a constatare che questo è un antidoto diretto efficacissimo del fenolo. Nei conigli si rendono completamente inattive dosi di fenato sodico superiori di molto alle letali (gr. 0,80—1 e più per kgr.) somministrando subito dopo e per la stessa via di introduzione una dose di permanganato una volta e mezzo in peso di quella di fenato. Con una dose di gr. 0,80 di fenato per kgr. seguita dalla somministrazione di ugual quantità di permanganato potassico, si osservano fatti di leggero avvelenamento fenolico, da cui però l'animale ben presto si rimette.

Si cercò pure di vedere se il permanganato possa considerarsi come un controveleno fisiologico del fenolo(3), ma non fu possibile di estendere le ricerche in questo senso, poichè con una quantità di permanganato doppia di quella di fenato non si consegue alcun effetto utile, e d'altra parte non si possono spingere ancora le dosi dell'ossidante, chè diventerebbero di per sè stesse nocive(4).

In base a tali fatti appariva perfettamente giustificata l'idea di provare l'influenza della respirazione in ambiente di ossigeno sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da fenolo.

In queste ricerche ci siamo serviti del fenato di sodio secco (MERCK), somministrandolo per iniezione ipodermica in soluzione acquosa del 10 %. Concordemente ai dati del Prof. BUFALINI(5) abbiamo, con molte

(1) Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 24, 1620.

(2) Ibid. 24, 1755.

(3) Veggasi per il significato da dare a questo termine la nota nel lavoro sulla *Funzione antidotica dei persolfati e percarbonati alcalini.*

(4) Le esperienze che ho sommariamente riferite vennero fatte dopo la pubblicazione del lavoro sul permanganato, e però sono rimaste inedite (FODERÀ).

(5) Il chiarissimo Prof. BUFALINI dimostrò che la persodina modifica profondamente la tossicità del fenolo. Adoperando il fenato di sodio in soluzione del 10 % per via ipodermica, trovò che mediante la persodina i conigli possono sopportare dosi eccessive di fenolo, talora senza neanche presentare fatti notevoli di avvelenamento (*Fenolo e persodina,* Clinica moderna, anno IX, nº 35).

I risultati delle esperienze di uno di noi col permanganato di potassio, e quelli delle ricerche odierne sull'ossigeno, confermano pienamente i dati del Prof. BUFALINI; quanto al meccanismo dell'azione antidotica, nel nostro caso non può mettersi in dubbio che si tratti di un fatto di ossidazione.

esperienze preventive, trovato che con la dose di gr. 0,60 per kgr. iniettata ipodermicamente si ha sempre la morte nei conigli, in un tempo variabile dalle 8 alle 20 ore. Con 0,70 per kgr. la morte si ha in 3—7 ore, e solo raramente in tempo maggiore; con 0,80 per kgr. l'avvelenamento ha d'ordinario un decorso più rapido.

Anche per il fenato di sodio abbiamo cominciato sottoponendo prima per molte ore i conigli all'influenza dell'ossigeno, iniettando poi il farmaco e ricollocando gli animali per un certo tempo nell'ambiente di ossigeno.

Ecco i protocolli delle esperienze eseguite.

Esperienza XI.

Coniglio di kgr. 1,286.

Viene tenuto in atmosfera di ossigeno dalle 9.45 alle 17.45, ora in cui si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0,77 di fenato sodico in soluzione al 10 % (gr. 0,60 per kgr.). Subito dopo si rimette l'animale sotto la campana, e ve lo si tiene per altre 3 ore.

Durante questo tempo il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale.

Tolto dall'atmosfera di ossigeno mostrasi vivace come di consueto, ed accorre avidamente al cibo offertogli. Ugualmente sano si dimostra nei giorni consecutivi.

Esperienza XII.

Coniglio di kgr. 1,220.

Lo si tiene in atmosfera di ossigeno dalle 9.5 alle 17.5, ora in cui si iniettano ipodermicamènte gr. 0,855 di fenato di sodio in soluzione del 10 % (gr. 0,70 per kgr.) Tosto praticata l'iniezione si rimette l'animale nell'ambiente di ossigeno, e lo si fa stare fino alle 20.

Tranne qualche segno di leggera sofferenza locale nei primi momenti che seguono alla iniezione, il coniglio non mostra alcuna deviazione dal normale.

Posto fuori dalla campana saltella per la stanza, ed accorre al cibo offertogli, che mangia avidamente. Nei giorni successivi all'esperienza appare sempre del tutto normale.

Esperienza XIII.

Coniglio di kgr. 0,935.

Vien posto in atmosfera di ossigeno alle 7.40 e tenuto senza interruzione fino alle 16.40. In questo momento lo si trae fuori dalla campana, e si iniettano gr. 0,75 di fenato di sodio in soluzione al 10 % (gr. 0,80 per kgr.). Subito dopo si rimette il coniglio nell'ossigeno e vi si mantiene fino alle 19.

Tranne qualche cenno di sofferenza locale nei primi momenti, l'animale si dimostra in condizioni perfettamente fisiologiche per tutta la giornata, e tale si mantiene nei giorni seguenti.

Dalle esperienze riferite sorge pertanto che non solo una dose letale di fenato sodico, ma anche dosi abbastanza maggiori, vengono tollerate dagli animali tenuti in ambiente di ossigeno senza che questi accennino al menomo segno di avvelenamento fenolico.

Si sarebbe potuto seguire passo passo il fenomeno, per vedere fin dove



si spinga tale refrattarietà, ma confessiamo di non averlo fatto per ragioni di indole economica. In un coniglio però provammo una dose triplice della letale, e ottenemmo la morte, in un periodo di tempo maggiore di quello che sarebbe occorso, in uguali condizioni, per un coniglio tenuto nell'ambiente ordinario. Ecco il protocollo della esperienza cui accenniamo:

Esperienza XIV.

Coniglio di kgr. 1.

Si tiene l'animale in ambiente di ossigeno dalle 9.25 alle 16.55.

16.57. Iniezione ipodermica di gr. 1,80 di fenato sodico in soluzione al 10 °/o (dose triplice della letale). Subito fatta l'iniezione si ricolloca il coniglio nell'ambiente di ossigeno.

17.20. Cominciano i fenomeni caratteristici dell'avvelenamento fenolico (tremolio generale, qualche scossa convulsiva; di quando in quando l'animale emette delle grida).

17.45. Più intensi i fatti di avvelenamento : l'animale sta col ventre poggiato a terra, e tiene il muso puntellato contro la parete della campana, quasi come per averne appoggio.

Le condizioni si vanno facendo di mano in mano più gravi.

19.50. Il coniglio giace sul fianco; perdura intenso il tremolio generale e le scosse convulsive sono più frequenti di prima. La respirazione è molto superficiale.

19.54. Il coniglio grida ripetutamente; ha forti convulsioni generali e dopo circa 2 minuti muore.

Dimostrata dunque per il fenolo l'azione efficacissima dell'ossigeno, interessava anche qui accertare se e quanta parte abbiano nel fenomeno l'azione curativa propriamente detta e l'azione preventiva.

Riferiamo anzitutto talune esperienze nelle quali i conigli venivano prima iniettati col fenato di sodio, e subito dopo posti in ambiente di ossigeno.

Esperienza XV.

Coniglio di kgr. 1,500.

15.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,90 di fenato sodico in soluzione al 10 °/o (gr. 0,60 per kgr. di peso). Appena compiuta l'iniezione, durante la quale il coniglio dà segni di sofferenza, si pone l'animale in atmosfera di ossigeno, e ve lo si mantiene fino alle ore 19.

In tutto questo tempo, tranne una certa agitazione nei primi momenti, evidentemente dipendente dalla sofferenza locale, il coniglio non mostra alcun fatto di intossicazione. Così pure esso appare normale nei giorni consecutivi.

Esperienza XVI.

Coniglio di kgr. 1,250.

10.20. Si inietta per il cellulare sottocutaneo gr. 1 di fenato sodico in c.c. 10 di acqua (gr. 0,80 per kgr. di peso). Appena compita l'iniezione si pone il coniglio in ambiente di ossigeno.



10.50. Comincia un po' di tremolio generale. L'animale se ne sta immobile, anche quando si batte sulla campana per cercare di spaventarlo.

11.20. Le condizioni sono andate migliorando; il coniglio fa di quando in quando dei movimenti, pur presentando ancora, ma meno intenso, il tremito generale.

12. L'animale appare rimesso. Lo si lascia ancora sotto la campana fino alle 13.20, e poi lo si pone in libertà.

Per tutto il resto della giornata il coniglio non presenta altri fatti di avvelenamento; nei giorni consecutivi si dimostra normale.

Più interessante era per noi porre direttamente in evidenza l'influenza dell'ossigeno intracellulare, profittando di un veleno ad azione piuttosto lenta, quale è appunto il fenolo. In queste condizioni infatti era da prevedere che vi fosse tutto il tempo necessario all'attivazione dell'ossigeno intracellulare, a differenza di quanto notammo per il caso dell'avvelenamento stricnico.

Le esperienze hanno risposto pienamente alle nostre previsioni : ne riportiamo due, in una delle quali si adoperò la dose minima letale, nell'altra una dose più grande.

Esperienza XVII.

Coniglio di kgr. 1,482.

L'animale vien tenuto in atmosfera di ossigeno dalle 10 alle 18, ora in cui si pratica l'iniezione ipodermica di gr. 0,89 di fenato sodico in soluzione del 10 % (gr. 0,60 per kgr. di peso).

Tranne qualche accenno di sofferenza locale, il coniglio non mostra alcun segno di avvelenamento fenolico per tutta la giornata dell'esperienza e nelle successive.

Esperienza XVIII.

Coniglio di kgr. 1,600.

Lo si tiene in ambiente di ossigeno dalle 9.30 alle 17.30. Tolto allora il coniglio dalla campana, gli si inietta per via ipodermica gr. 1,28 di fenato sodico in soluzione del 10 % (gr. 0,80 per kgr. di animale).

Nessun fatto di avvelenamento fenolico. Il coniglio è sempre in ottime condizioni nei giorni seguenti.

Nessun dubbio quindi può sorgere sulla grande efficacia dell'ossigeno intracellulare. Anche qui sarebbe stato desiderabile di seguire il fenomeno in tutte le sue modalità, ciò che non ci fu possibile, come sopra abbiamo osservato.

In tutte queste nostre esperieanze bbiamo tenuto lungamente gli animali in atmosfera di ossigeno : cominciammo a farlo per metterci nelle condizioni medesime in cui si era posto l'Osterwald nel suo lavoro, e continuammo per avere sempre risultati perfettamente paragonabili.



Ci sarebbe da vedere se sia poi veramente necessario prolungar tanto il soggiorno degli animali nell'ambiente di ossigeno. In altre parole : in quale momento comincia a realizzarsi l'immagazzinamento di ossigeno, in qual momento questo raggiunge l'*optimum?* Il quesito merita di essere studiato nei suoi particolari.

Parimenti è interessante di conoscere se e come varii l'azione antidotica dell'ossigeno col variare della pressione di questo gas(1), e se l'impiego dell'ozono possa dare, in opportune condizioni, effetti migliori. Uno di noi tornerà quanto prima su questi studii.

Maggio 1904.

(1) Sugli effetti dell'ossigeno compresso nell'avvelenamento per ossido di carbonio sono interessantissime le ricerche del Prof. A. Mosso, già citate in altro lavoro, e sulle quali avremo opportunità di fermarci quanto prima.

1902, Vol. X. — J. F. HEYMANS. Marcel von Nencki (1 pl.), p 1. — WALTHER FÜNFSTÜCK, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 25. — H. v. TAPPEINER, Ueber die Wirkung der Mucilaginosa, p. 67. — M. LAMBERT, Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine (8 fig.), p. 101. — ALBERT KEIL, Ueber die sogenannte körnige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen, p. 121. — EDUARD FRHR. V. VIETINGHOFF-SCHEEL, Zur Giftwirkung des neutralen citronensauren und weinsauren Natriums und uber ihren Einfluss auf die Blutgerinnung und die Kaseingerinnung mit Lab, p. 145. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung des Cholinchlorids auf den Blutkreislauf, p. 177. — JULIUS VOGEL, Ueber die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern, p. 187. — A. JODLBAUER, Die Wirkung der Bittermittel im Dünndarm, p. 201. — WALTHER FÜNFSTÜCK, Versuch einer physikalischen Biologie mit besondrer Berücksichtigung der Giftwirkung und des Giftschutzes, p. 215. — H VAN WILDER, Influence de l'énervation vaso-motrice sur l'inflammation par brûlure, p. 241. — JEAN CH. ROUX, Recherches sur l'évolution de la méningite tuberculeuse expérimentale chez le chien (5 fig.), p. 251. — EMANUEL FORMANEK, Ueber die Einwirkung von Neurin auf den Blutkreislauf, p. 273. — G. D. SPINEANU, Recherches expérimentales sur l'aconitine amorphe (2 fig.), p. 281. — VICTOR CORBEY, Recherches sur la nature intime de la toxicité de l'acide oxalique et des oxalates (11 fig.), p. 293. — MARTIN KOCHMANN, Ueber Mischnarkosen, p. 347. — JEAN CAMUS et P. PAGNIEZ, Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain, p. 369. — J. ALOY et E. BARDIER, Toxicologie des métaux alcalino-terreux et du magnésium (5 fig.), p. 399. — L. DE BUSSCHER, L'antidote de l'arsenic est nuisible en cas d'empoisonnement par l'anhydride arsénieux et d'une efficacité temporaire contre la Liqueur de Fowler, p. 415. — E. IMPENS, Sur la 3-Monométhylexanthine (8 fig.), p. 463. — OTTO HEUSER, Ueber die Giftfestigkeit der Kröten, p. 483.

1903, Vol. XI. — J. F. HEYMANS, Barend Joseph Stokvis (1 portrait), p. 1. — CARL LOWIN, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (I. Teil), p. 9. — SAMUEL AMBERG, Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren (3 Curven), p. 57. — LUCIEN VAN DEN BULCKE, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin (4 fig.), p. 101. — HANS GEORG HAUPT, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung (mit einer Doppeltafel), p. 155. — EUGÈNE STOCKIS, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. RONSSE et H. VAN WILDER, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; I[a] comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. HEDON et C. FLEIG, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; II[a] comunicazione (4 tav.), p. 381. — TOKUYE KIMURA, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — PAUL HARRASS, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — PAUL MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — WALTHER HAUSMANN, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1904, Vol. XII. — A. J. MINNE, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — GEORG JOANNOVICS, Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35. — HERMANN EPPENSTEIN, Ueber dieangeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47. — HUGO BECKER, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — MARTIN KOCHMANN, Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99. — CARL POTOTZKY, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131. — JOSEPH NOÉ, Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153. — ERICH HARNACK, Die Vergiftung durch salpetrig saure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185. — H. DE WAELE et E. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205. — DANIEL HELMAN, Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst bemerkungen über Wirkung und physiologisch chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271. — EDMOND LESNE et CH. RICHET, fils, Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327. — C. BINZ, Zum chemischen Nachweiss des Digitalins, p. 337. — PAUL ZEPF, Beiträge zur Kenntniss der Ipecacuanha, p. 345. — CH. HONORE, Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie, p. 383. — L. BRIEGER und M. KRAUSE, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399. — BÉLA V. FENYVESSY, Zur Glukuronsäure-Frage, p. 407. — FRIEDRICH BAHRMANN, Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner, (2 Fig.), p. 421. — REID HUNT, Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447. — REID HUNT, Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XIII, fasc. I & II.

Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de la Citadelle, 81.



IMPRIMERIE G. EYLENBOSCH, VIEUX BOURG, GAND.



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

VOLUME XIII, FASCICULE III & IV.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.



Table des matières des volumes antérieurs.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie de l'Université de Budapest
Directeur : Professeur Á. de Bókay.

Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons

par

le Dr ZOLTÁN de VÁMOSSY,
Privat-docent de Pharmacodynamie et adjoint de l'Institut de Pharmacodynamie de Budapest.

Si l'on envisage le foie au point de vue de sa situation anatomique, on remarque que cette glande, riche en vaisseaux capillaires et pourvue d'une double circulation, se trouve interposée sur le trajet de la circulation veineuse qui charrie vers elle les matériaux résorbés dans le tractus intestinal. Si l'on considère d'autre part, le volume considérable que cet organe présente, et qui est loin d'être en rapport direct avec la quantité relativement minime de bile qu'il sécrète, on est amené à penser qu'il est doué encore d'autre fonction que ses fonctions glycogénique et biliaire. En effet, c'est précisément en considérant sa situation anatomique, que l'on peut se rendre compte du rôle important de filtration qu'il joue vis-à-vis des matériaux venant de l'intestin.

Considéré donc, à ce point de vue de la position qu'il occupe, on comprend dès lors, qu'il soit doué de la faculté d'emmagasiner les poisons circulant éventuellement au sein de l'organisme, et qu'il puisse exercer une certaine influence sur la rapidité d'action des poisons, introduits dans l'économie soit per os, soit en injection.

Ce furent les experts chimistes, qui les premiers eurent l'attention attirée sur cette propriété, et qui depuis longtemps déjà savaient, qu'au cours des empoisonnements on trouvait constamment le foie saturé de

composés toxiques, et que par là c'était un organe qui se prêtait excessivement bien aux analyses chimiques.

Il est vrai, que pour ce qui concerne la mesure dans laquelle le foie peut contenir le poison, cela dépend en très grande partie de sa richesse en sang. Il y a même à ce sujet de récentes observations, qui n'attribuent aux cellules hépatiques aucun pouvoir de rétention vis-à-vis des poisons de nature alcaloïdique, et qui affirment que la quantité de poison que renferme le foie est en raison directe de la quantité de sang y contenue.

Pour déterminer ce pouvoir, les physiologistes ont institué des expériences surtout avec le fer, afin de démontrer s'il était possible au foie d'emmagasiner celui-ci à l'état organique ou inorganique, alors qu'il était introduit dans l'organisme soit sous forme médicamenteuse, soit mêlé aux aliments. Aussi nul doute n'est possible en ce qui concerne les expériences instituées par KUNKEL (1), WOLTERING (2), HALL (3), MARFORI et SCHMIEDEBERG (4).

Aprés le fer, ce sont les autres métaux lourds, qui sont retenus par le foie et sont éliminés ordinairement par la muqueuse intestinale; mais aussi avec la bile dans laquelle ces métaux furent retrouvés, quoique en très petite quantité. La rétention a lieu non seulement quand les métaux sont résorbés par le tractus digestif, mais aussi quand ils sont administrés en injection souscutanée ou intraveineuse. C'est ce qui fut constaté pour le mercure (LUDVIG) (5), pour le cuivre (ELLENBERG et HOFMEISTER) (6) et pour le manganèse (CAHN) (7).

La preuve la plus évidente est qu'on a trouvé plusieurs fois des métaux lourds dans la constitution des calculs formés par la bile, provenant non seulement du fer, mais aussi du cuivre, du manganèse, du zinc, de l'arsenic, de l'antimoine et du mercure (8).

Le fait que les poisons accumulés dans le foie sont transportés par la bile aux intestins peut rendre douteux, au premier abord, le rôle défenseur du foie. Mais en raison de cette élimination par la bile, laquelle s'écoule très lentement, il ne se trouve jamais dans l'intestin qu'une très petite quantité de poison qui n'est plus nuisible du tout, et qui ne peut plus compromettre l'action protectrice du foie.

Quant aux différentes manières d'emmagasinement des poisons on peut admettre deux hypothèses. La première suppose, que les substances albuminoïdes des cellules hépatiques exercent une action chimique sur les poisons circulants, les transformant ainsi en combinaisons organiques, cessant d'être dangereuses pour l'organisme. Ainsi les métaux lourds, qui sont de si forts poisons à l'état libre, deviennent inoffensifs en combinaison



organique, où un atome du métal se trouve immédiatement en connection avec un atome de carbone.

Dans notre organisme il existe plusieurs grammes de fer sous forme d'hémoglobine. Une très petite fraction de cette quantité de fer pourrait suffir à causer un empoisonnement mortel, si au lieu d être de l'hémoglobine circulant dans le sang c'était un des sels doubles (solubles) de fer.

L'insolubilité des combinaisons organo-métalliques peut bien nous expliquer le fait étonnant, qu'elles ne sont plus dangereuses pour l'organisme; et c'est même la cause probable de leur emmagasinement dans le foie.

Mais il existe une seconde hypothèse au sujet de la rétention des poisons, surtout des poisons insolubles qui arrivent dans la circulation à l'état finement divisé. Cette hypothèse repose sur la phagocytose.

Les phagocytes englobent ces corpuscules solides dans le sang, plus tard ils quittent les vaisseaux, se détruisent, et les poisons qu'ils ont enfermés arrivent aux tissus environnants. Cela fut constaté par les expériences de PONFICK (9), HOFFMANN et LANGERHAUS (10), ARNOLD (11), RUTIMAYER (12) et SIEBEL (13). Ce dernier observa que l'endothèle des vaisseaux capillaires du foie peut retenir par adhésion des éléments corpusculaires en grande quantité; par exemple, du vermillon injecté dans le sang, sans que la lumière des artères soit oblitérée, et par ce moyen celui-ci arrive dans les tissus du foie. Le foie et la rate sont les points de raliement les plus importants pour les leucocytes contenant du poison; on en a aussi trouvé quelques-uns dans les reins.

Il est très vraisemblable qu'outre cette action mécanique les phagocytes puissent aussi défendre l'organisme contre les poisons solubles, et cela par la nucléine contenue dans le noyau. C'est STASSANO (14) qui a démontré, que les nucléines se combinent très facilement à certains métaux (argent), métalloïdes (arsenic), alcaloïdes (strychnine) et même à quelques toxalbumines (ricine, tétanatoxine). En suivant ces expériences, on ne peut s'empêcher de formuler une conclusion hypothétique, il est vrai, mais assez vraisemblable; c'est d'admettre la possibilité que les sérums, ces armes les plus puissantes dont dispose la médecine moderne, doivent leurs grands effets, au moins partiellement, à la leucocytose dont leur application est suivie.

Le pouvoir que possède le foie d'emmagasiner le poison, a été démontré de nos jours, non seulement pour les métaux, les alcaloïdes des combinaisons aliphatiques et aromatiques, mais aussi pour les poisons très intenses, obtenus par les procédés bactériologiques, c'est-à-dire les toxines.

Il fut constaté par CAMARA PESTANA (15) que de l'extrait de foie des

animaux tués par la tétanotoxine, administré à des grenouilles, les rend tétaniques à un haut degré.

Le foie retient, d'après G. H. ROGER (16) la toxine de la viande putride, d'après LEGRY la typhotoxine, et d'après CHARRIN la toxine des bacilles pyocyaniques.

L'ouvrage de LAUTENBACH (17) (1877) mérite toute notre attention à ce sujet. Il nous fait connaître, que si l'on jette une ligature sur la veine porte, juste à l'endroit où celle-ci entre dans le foie, l'animal meurt au bout d'un laps de temps variant d'une demie heure à quatre heures, sans aucune convulsion, comme dans un état comateux.

D'après LAUTENBACH cette mort serait causée par les diverses toxines formées soit dans les intestins, soit dans les veines intestinales, tandis que ces poisons inconnus sont normalement détruits, ou du moins éliminés par le foie. L'opération susdite rend impossible la destruction et l'élimination des toxines, et celles-ci résorbées plongent les animaux dans un état comateux. C'est cet état qui a été appelé par l'auteur : *coma hépatique*.

L'auteur a pu constater l'état toxique du sang de la veine porte, car dans ces expériences il a réussi à tuer des grenouilles à l'aide de ce sang, tandis que le sang d'un chien normal n'exerçait aucune influence. Toutefois il n'est pas parvenu à isoler le poison, car rien qu'en chauffant légèrement ce sang au bain marie, on le rendait inactif.

Nous ne pouvons considérer comme démonstratives les expériences de LAUTENBACH, car la ligature de la veine porte, occasionne à elle seule chez l'animal un si grand trouble circulatoire, qu'elle peut facilement déterminer la mort.

Nous ne croyons donc pas, que dans ce cas, l'exclusion du foie soit la cause de la mort, d'autant plus, que chez les chiens opérés récemment à l'aide de la fistule de ECK, on a remarqué, que de tels poisons n'entrent point par les intestins dans le sang de la veine porte, et encore moins s'y forment-ils. Les chiens opérés après l'exclusion totale du foie, se portent fort bien, à condition que la circulation ne soit pas troublée.

Les expériences les plus intéressantes sont celles instituées par QUEIROLO (18) qui a opéré 16 chiens. L'un d'eux a vécu 32 heures, l'autre 34 heures, tandis que deux autres ont survécu 6 mois. De ces quatre animaux aucun n'a manifesté le moindre trouble ressemblant aux phénomènes de *coma hépatique*, l'autopsie a démontré chaque fois la complète réussite de l'opération.

QUEIROLO ne partage pas l'opinion de LAUTENBACH, en ce qui concerne la destruction des poisons par le foie. Il partage plutôt l'opinion de STICK,

qui dit, que l'épithèle intestinale aurait la tâche de détruire ou de retenir les matières toxiques formées dans l'intestin.

De Bielka (19) nous rend compte des mêmes résultats obtenus avec un chien opéré, qui fut observé pendant 20 jours, malheureusement au bout de ce temps l'animal disparut.

Pour nous convaincre, que le sang veineux des intestins, contient des matières toxiques, nous avons institué les expériences suivantes :

Expérience I.

Lapin de 1700 gr. Ligature sur la veine porte; vingt minutes après nous prenons de cette veine tout le sang possible que nous défibrinons et filtrons sur de la ouate; le filtrage donne 15 c.c., nous lavons ensuite cette ouate à l'aide de 5 c.c. d'eau salée. Nous injectons alors lentement ces 20 c.c. de sang définibré et filtré pendant 10 minutes dans la veine jugulaire d'un lapin de 800 gr., après avoir laissé couler le sang d'une artère crurale, jusqu'à ce que l'animal commence à être pris de convulsions anémiques. Il ne se manifesta aucun effet toxique. Au contraire, l'infusion sembla avoir exercé une influence favorable sur l'animal, qui vécut encore pendant plusieurs jours dans un état tout à fait normal.

Nous avons encore répété à deux reprises la même expérience avec le même succès, *ce qui nous permet de considérer comme impossible, que le sang de la veine porte soit d'un effet toxique pour un animal de même espèce.*

Roger a obtenu absolument les mêmes résultats que nous, il avait déjà constaté, que pour un kilogr. de lapin, 25,4 c.c. de sang de chien constituent la dose mortelle minimale. Il a ensuite constaté, que cette dose reste la même dans le cas, où nous prenons le sang de la veine porte du chien, alors que celle-ci est liée.

Après une étude des ouvrages qui ont paru à ce sujet, ce qui nous semble très intéressant, c'est la question suivante qui n'est point encore élucidée. Premièrement, y a-t-il un certain rapport entre le pouvoir de rétention du foie vis-à-vis des poisons et entre l'état physiologique de celui-ci? Deuxièmement, comment procède cet organe pour fixer les poisons, et quelles sont les matières chimiques des cellules du foie, qui entrent en jeu pour fixer ceux-ci? Pour pouvoir répondre à cette dernière question, nous avons besoin de faire connaître brièvement la chimie physiologique des cellules hépatiques, parce que cela forme la base de ce présent mémoire.

Le nombre est très restreint de ceux, qui se sont occupés jusqu'à présent de la chimie des cellules du foie. Les ouvrages de Plósz et de Haliburton sont, pour ainsi dire, les seuls qui ont traité cette question.

Voici comment procède Plósz (20) pour déterminer la nature chimique des éléments du foie :

1° Cet auteur effectue d'abord le lavage de foies fraichement extirpés, en remplaçant le sang de cet organe par de l'eau qu'il y fait circuler artificiellement. Au bout d'une demie heure à trois heures de lavage, l'eau qui s'écoule par la veine hépatique, après avoir passé par les voies biliaires et les vaisseaux lymphatiques est déjà décolorée. Après cette phase de la manipulation, on ne constate plus aucune trace de sang, même au bout d'une à deux heures. Le glycogène et le sucre sont également éliminés, du moins leur présence n'a pu être décelée dans les foies lavés. Ce n'est que dans les foies très riches en glycogène, que celui-ci persiste, mais il ne peut résister à un lavage de huit à dix heures, alors il est tout à fait éliminé. Les eaux de lavage entraînent également avec elles les substances albuminoïdes solubles.

Ce lavage terminé, le foie est coupé en tous petits fragments qui sont passés au travers d'un linge fin; de cette façon on obtient des cellules tout à fait intactes.

Sur ces cellules on verse alors une solution de NaCl à 0,75 gr. %, de façon à ce que le liquide dépasse d'environ un pouce le niveau de cette masse hépatique. Au bout de quelques instants, on décante et on filtre. Le filtrat est neutre ou légèrement acide, il contient :

A) *Une albumine coagulable à une température de 45°C*, contenue aussi dans le liquide de lavage. Cette substance se laisse digérer sans laisser de résidu, et elle présente les mêmes réactions que l'albumine des muscles de KÜHNE.

B) *Une combinaison d'albumine et de nucléine, coagulable à 70°C.* Après digestion, cette substance laisse un résidu insoluble dans les acides, mais soluble dans les alcalins, contenant du soufre et du phosphore. On peut en séparer la nucléine, en faisant bouillir pendant un certain temps au bain marie, la partie coagulée à 70 % avec de l'acide acétique dilué. L'albumine se dissout, tandis que ce n'est point le cas pour la nucléine. (Ce procédé est toutefois moins bon que la digestion.)

Cette combinaison renferme donc une substance albuminoïde et de la nucléine, et cette dernière est semblable à la nucléine découverte par MISCHER dans le noyau des cellules de pus.

2° L'auteur traite ensuite la masse de cellules hépatiques, isolées de cette manière, par une solution de NaCl à 10 %, et ainsi il obtient une albumine coagulable à 75°C. Cette albumine peut être séparée en diluant considérablement la solution, ou bien au contraire, en le concentrant davantage.

L'acide chlorhydrique la précipite et la transforme en albumine acide. On peut la faire digérer sans résidu.

Ce corps peut donc être rangé parmi les globulines et peut-être est-il semblable à la myosine, au point de vue de son origine.

3° Les cellules extraites de cette façon sont alors traitées à l'acide chlorhydrique à 0,4 — 10 %, dans lequel il passe encore beaucoup d'albumine. On peut encore séparer l'albumine par Na_2CO_3, mais alors cette solution contient aussi des nucléines, qui se précipitent quand on la neutralise par HCl. C'est donc la nucléine à l'état libre dont il y est la question.

Il est aussi plus facile de l'obtenir sans l'albumine par la digestion.

L'albumine qui n'a pas été dissoute dans les solutions de NaCl à 0,75 % et 10 % et qui se trouve dans les cellules fixées aux nucléines est insoluble dans l'eau. Elle n'est pas soluble non plus dans une solution de sels neutres et ne se dissout que difficilement dans des acides froids étendus ainsi que dans des solutions de carbonate de soude ou de potasse. La solution se fait facilement dans des acides chauds très dilués et dans l'hydroxyde de Na bouillant.

Après solution cette albumine se comporte comme l'alcali-albumine, mais pas absolument de la même façon.

Suivant Plósz cette albumine donne exactement les mêmes réactions que l'albumine coagulée.

Plósz s'est également servi dans ses expériences de cellules hépatiques constamment maintenues à une température de 0° pour pouvoir les conserver toutes fraiches, et dans celles-là il a également trouvé l'albumine qui se coagule à une température de 45°, la nucléo-albumine, l'albumine insoluble et la nucléine libre.

Haliburton (21), ainsi que nous le signalions plus haut, s'est aussi occupé du chimisme des substances albuminoïdes des cellules du foie. C'est à l'aide de solutions de $MgSO_4$ à 5 % et NaCl à 10 %, qu'il en a extrait les substances albuminoïdes, de même que des albumines, protéines et globulines. Il a ensuite traité ces extraits dans une proportion de 100 : 100, avec du sulfate de magnésie, ce qui a eu pour résultat de précipiter une grande partie des matières albuminoïdes. Dans le filtrat ou dans les liquides filtrés cet auteur n'a trouvé qu'une très petite quantité d'albumine coagulable à une température de 70 à 72°. Ces matières précipitées après avoir été dissoutes dans l'eau, par coagulation fractionnée, ont fourni trois substances différentes :

1° Une substance se coagulant entre 45 et 50° ; 2° une autre coagulable entre 56 et 60° ; 3° une troisième, coagulable à une température de 68 à 70°. Parmi ces matières, la deuxième est une *nucléo-albumine* et après la digestion

artificielle elle laisse un résidu contenant du phosphore. Suivant la méthode de Woolridge, cette nucléo-albumine peut être séparée des deux autres globulines. Cela se fait en ajoutant à 100 c.c. du liquide, un demi c c. d'acide acétique à 33 °/₀, on laisse reposer, et la nucléo-albumine se précipite en flocons.

Mentionnons encore Liebermann (22), qui a trouvé dans les parois de l'estomac du porc, ainsi que dans les reins et le foie de cet animal, une matière fortement acide, dont la connection intime avec l'albumine et la lécithine a été démontrée et que pour cette raison on a appelé lécit-albumine. Liebermann, pour extraire cette substance du foie, procède de la façon suivante : Il lave à l'eau la pulpe hépatique finement divisée pour la débarasser de sang, il la relave encore à l'eau acidulée de HCl et finalement il la fait digérer par le suc gastrique. Il lave ensuite le reste non digéré à l'eau, l'extrait avec de l'alcool ou bien de l'éther, et le sèche in vacuum. De cette manière il obtient une poudre jaune brunâtre, qui est soluble dans la lessive de soude, et peut être de nouveau précitée par HCl.

A chaque répétition de ce traitement on peut en obtenir des acides gras et ce fait amène Liebermann à cette conclusion, que dans cette matière il y a de la lécithine. D'après lui, il n'y a que de la nucléine de cette espèce dans le foie, la rate et le rein, et dans la formation de cette substance c'est la lécithine qui joue le rôle le plus important, se combinant d'une façon intime avec l'albumine (= lécithalbumine). Celle-ci ne peut pas en être séparée complètement, même par digestion. Cette substance est insoluble dans l'eau, ainsi que dans les acides dilués, dans l'alcool et l'éther. Elle rend également acide l'eau où elle se trouve mélangée, par conséquent il s'en dissout des traces, ou bien elle donne à l'eau, en se décomposant, un produit acide comme la lécithine. Dans une solution de soude chauffée à ébulition cette matière est presque complètement soluble, mais après elle ne peut être filtrée que fortement étendue d'eau. Elle est riche en phosphore et soufre.

Bouillie avec de l'alcool pendant 3 à 4 heures, elle se décompose. Après l'évaporation de l'alcool, il reste une matière granuleuse et cireuse, qui n'est autre qu'une lécithine. La poudre insoluble dans l'alcool et qui aurait subi un lavage pendant des journées, est une albuminoïde soluble dans le soude, et précipitable de nouveau par un acide, elle présente la réaction xanthoprotéique et la réaction Adamkiewitz; elle contient du S-N- et P-.

Plósz a donc trouvé dans les cellules du foie *une albuminoïde coagulable* à 45°C. Ainsi qu'une *nucléo-albumine* coagulant à 70°, dont l'extraction s'est affectuée à l'aide d'une solution de NaCl à 0,7 °/₀. Il décrit ensuite une



globuline qui peut être extraite à l'aide d'une solution de NaCl à 10 %, mentionnant finalement une *albumine qui ne peut être extraite que difficilement, et qui ne peut être bien séparée des nucléines que par digestion.*

HALIBURTON ne trouve que des traces d'*albumine* coagulable à 70°, mais par contre il décrit deux *globulines* coagulables à 45° et à 70°; ainsi qu'une *nucléo-albumine* coagulable à 60°.

Enfin la découverte de LIEBERMANN se rapporte aux *nucléines* qui ne sont pas digérées pendant la digestion artificielle des cellules du foie et qui d'après lui sont composées de *lécithine* et d'*albumine* à l'état d'une combinaison très fixe.

Désirant pousser les choses plus loin, nous avons nous même institué des expériences sur plusieurs foies, suivant la méthode indiquée par PLÓSZ. Nous avons commencé l'extraction par une solution de NaCl à 0,7 % et nous nous en sommes servi *jusqu'à ce qu'à l'extraction de quelques albuminoides*. Nous avons empêché la putréfaction du foie par la poudre de thymol, ayant soin en même temps de la tenir à une température assez basse. D'après nos expériences dans ces circonstances, on ne peut plus extraire des cellules hépatiques des matières albuminoïdes, pas même avec une solution de NaCl à 10 %, si la première extraction a été poussée jusqu'à ce que le liquide extrait ne s'est pas troublé par ébulition, et qu'il ne donne pas un précipité remarquable par addition de cyanure de fer. L'extrait ainsi obtenu du volume d'environ un à deux litres, a toujours été séparé avec soin du sédiment en le décantant au siphon, puis filtré. Ce filtrat était laiteux, opalin et transparent. De ce liquide il était possible de séparer presque toute la matière albuminoïde à l'aide du sulfate de magnésie, et dans le filtrat l'albumine ne s'y trouvait plus qu'en quantité tout à fait insignifiante (HALIBURTON). Donc, les matières albuminoïdes des cellules de foie se comportent de la même façon que les globulines. En ajoutant à cet extrait filtré, pour suivre en cela la méthode de WOOLRIDGE, un peu d'acide acétique, celui-ci s'est troublé fortement et au bout de 10 à 12 heures, un sédiment blanc d'un ou deux pouces se précipitait au fond du vase. Comme il a été trouvé par la digestion, c'était une nucléo-albumine, qui composait les parties principales des cellules de foie. Les albumines (en petite quantité) et les globulines sont restées en solution.

Faisons remarquer à présent, que les nucléo-albumines ne se sont pas toujours bien séparées; il est même arrivé quelques fois, que chez nos animaux empoisonnés, cette séparation ne consistait qu'en quelques flocons. Dans ces cas, nous avons ajouté à la solution, préalablement acidifiée à l'acide acétique, un peu de KOH jusqu'à ce que la séparation franche du sédiment se produisit.



Nous avons laissé reposer ensuite pendant 48 à 72 heures les cellules hépatiques, ayant subi l'extraction complète par la solution de NaCl à 0,7 °/o, dans 100 c.c. d'une solution 2 °/o de HCl additionnée avec 2 c.c. de pepsine-glycérine White à une température de 40°C. Puis nous avons filtré le mélange en versant en une fois le tout sur un filtre. Après quoi nous avons de nouveau répété ce filtrage trois fois, ayant d'abord suspendu le sédiment dans l'eau distillée, afin de pouvoir bien séparer les albumines dissoutes (peptones) des nucléines insolubles dans le suc gastrique artificiel.

Les nucléines obtenues de cette manière, solubles dans la soude, séparées par HCl et lavées à l'alcool et l'éther, se comportent comme l'a décrit LIEBERMANN.

LIEBERMANN fait mention des qualités très remarquables de la lécithalbumine obtenue par lui, et que nous considérons comme étant identique au résidu non digérable des cellules de foie (nucléines). D'après cet auteur, la lécithalbumine fixe les bases dans une forte proportion aussi bien les bases inorganiques que les bases organiques, et cela de la même façon. Dans 25 c.c. d'une solution de sulfate de cuivre, contenant 0,0763 gr. Cu O et 0,07587 gr. SO_3, additionnée de 0,2 gr. de lécithalbumine, et qu'on filtrait : on ne pouvait plus constater que 0,0666 gr. Cu O et 0,0752 SO_3. La lécithalbumine a retenu proportionnellement à son poids, 4,85 °/o Cu O, tandis que la rétention de SO_3 n'a été que 0,30 °/o.

De l'acétate de plomb il n'a été retenu que 5,5 °/o, du Fe_2Cl_6 5 °/o et du Fe SO_4 1,12 °/o et du $HgCl_2$ 9,3 °/o, ces chiffres étant proportionnels aux poids de la lécithalbumine employée. Les bases retenues sont étroitement fixées, parce qu'elles ne peuvent pas être éliminées par simple lavage. Il en est de même pour bases organiques. Si nous mélangeons une solution diluée de sulfate de quinine, fluorescente encore d'une façon assez distincte, avec de la lécithalbumine, et si nous versons de nouveau à plusieurs reprises cette solution filtrée sur le sédiment rassemblé dans le filtre, nous obtenons finalement une solution à peine fluorescente.

La strychnine est également énergiquement retenue. 0,05 gr. de strychnine dissous dans 100 c.c. d'eau et filtrés avec 2 gr. d'albumine-lécithine en répétant plusieurs fois la filtration, nous obtenons une solution tellement diluée qu'on peut à peine provoquer la réaction au bichromate du potassium.

Nous avons examiné ce pouvoir de rétention vis-à-vis de la morphine en solution aqueuse à 1 °/oo. Celle-ci a encore provoqué une réaction positive avec le Fe_2Cl_6, ce qui n'a cependant pas eu lieu après le filtrage.

Pour ce qui concerne la digitaline, la rétention est très insignifiante.

La lécithalbumine est capable aussi de fixer et de retenir des substances albuminoïdes.

Nous reviendrons aux expériences faites par LIEBERMANN à l'aide de la lécithalbumine, en traitant des expériences faites par rapport à la rétention des alcaloïdes, alors que nous mêmes nous avons établi de semblables recherches.

Pour être complet, mentionnons encore en ce qui concerne la littérature de la question qui nous occupe, les deux ouvrages de SLOWTZOFF (23), qui ont paru pendant que ce présent mémoire était en préparation, traitant ce même sujet au même point de vue que nous nous sommes placé.

C'est ce qui nous amène à faire remarquer, que déjà une année avant la publication de ces travaux précités, nous avions de notre côté adopté le même plan et la même orientation en poursuivant nos recherches à l'aide du Hg et du Cu.

Dans son premier ouvrage, SLOWTZOFF divise le foie en trois parties d'après les expériences de PLÓSZ : 1° une fraction d'*albumine* dont l'extraction se fait à l'aide d'une solution de NaCl à 0,7 %; 2° une fraction des *globulines,* dont l'extraction s'obtient par une solution de NaCl à 10 %, ou bien par une solution de chlorure d'ammoniaque à 6 %, et 3° une fraction constituée par la substance insoluble restante, appelée *stroma.*

Voici les remarques, que nous avons à faire valoir, pour ce qui regarde cette division, en nous basant sur nos expériences dont il est parlé plus haut : La partie extraite à l'aide d'une solution de NaCl à 0,7 % ne peut pas être appelée de droit une fraction d'albumine, parce que la quantité qu'elle contient de cette matière est très minime. Elle est au contraire composée en plus grande partie de globulines. La deuxième fraction, appelée globuline, est à notre sens identique à la première, non seulement à cause de ce qui vient d'être dit, mais encore pour l'excellente raison que nous sommes arrivés à la limite de la possibilité d'extraction à l'aide de la solution de NaCl 0,7 %; on ne peut du reste plus extraire ni avec la solution 10 % de sel ordinaire ni avec la solution de NH_4Cl. SLOWTZOFF traite ce point assez légèrement en disant : « l'extraction a été continuée, *tant que l'albumine n'était plus soluble.* Le résidu a ensuite été extrait par une solution de NH_4Cl à 6 %, ou bien par une solution de sel ordinaire à 10 % ». Nous avons en toute circonstance fait usage de la solution de sel ordinaire à 0,7 %, tant qu'elle a pu extraire de l'albumine de manière à ce que l'extrait se troublât en le chauffant. *Après cela nous n'avons pu obtenir des extraits plus considérables d'albumine, même avec des solutions plus concentrées de* NaCl.



C'est pour cette raison que nous adoptons une autre classification que celle de SLOWTZOFF, voici celle que nous proposons :

1° *Une partie d'albumine-globuline.* La pulpe hépatique doit être extraite à plusieurs reprises par une solution de sel ordinaire à 0,7 %, l'extrait filtré doit être additionné pour chaque 100 c.c. de 1/2 c.c. d'acide acétique à 33 %. D'après ce procédé nous obtenons au bout de 10 à 12 heures un sédiment composé des nucléo-albumines, duquel nous séparons le liquide par filtration. Ce liquide filtré compose la partie composée.

2° *Fraction des nucléo-albumines*, constituant un sédiment séparé de la façon indiquée ci-dessus de l'extrait de sel ordinaire à 0,7 % additionné d'acide acétique. Quelques fois, quand nous en avons reconnu la nécessité, nous avons divisé cette partie en deux autres par digestion à la pepsine.

3° *Une partie d'albumine insoluble.* Nous plaçons la pulpe hépatique d'où l'extraction a été faite complètement, dans 100 c.c. d'une solution d'acide chlorhydrique à 2,5 % additionnée de 2 c.c. de pepsine-glycérine WHITE, pendant 2—3 jours dans une étuve humide à 40°C, en la remuant souvent. La digestion achevée, cette fraction est composée par le liquide filtré et a été nommée *fraction des peptones.*

4° *Partie des nucléines.* Celle-ci est composée par le reste qui n'est pas digéré.

Emmagasinement des différents métaux, et leur localisation dans le foie.

CUIVRE.

Le cuivre a beaucoup de tendance à se déposer dans l'organisme. La preuve en est, que chez l'homme le foie, les muscles et les reins, ne sont jamais exempts de cuivre, et cette partie minime, qu'on pourrait appeler les *traces normales* de cuivre des organes, se compose des insignifiantes quantités qui pénètrent dans notre organisme par les aliments et les boissons.

Les analyses de MILLON (24) sont très intéressantes, il a pu décéler dans 1000 gr. de sang coagulé 0,083 gr. Cu + Pb, dans 1000 gr. de sérum 0,003 gr. Cu + Pb. MELSENS n'a pas trouvé de Cu ni dans le sang humaine ni dans celui des animaux.

BECHAMP a analysé, au point de vue du Cu, le foie de 29 personnes mortes dans différentes affections. Il en a trouvé en 15 cas; en 3 cas le résultat fut douteux, et pour 61 cas il obtint un résultat négatif; sur 9 essais faits sur le sang, 6 présentèrent un résultat positif.

Cet auteur a apporté les soins les plus minutieux au cours de ses analyses en ce qui concernait l'eau distillée et les appareils dont il se servait, se mettant même à l'abri des poussières de l'air.

Olding et Dupré ont pu constater dans le foie de l'homme au cours de diverses analyses les chiffres suivants : 0,0023 gr., 0,0019 gr., 0,031 gr., et 0,0382 gr. de cuivre. Ils font mention aussi de foie d'animaux, mais dans ceux-ci la quantité de cuivre trouvée a été moins importante.

Otto a trouvé du cuivre dans chaque aliment et dans chaque boisson. On peut conclure de là, que ce métal se trouve ordinairement dans notre organisme et qu'il en fait régulièrement partie.

Nous avons examiné le foie de plusieurs lapins normaux, ou ayant succombé à la suite d'autres expériences, afin d'y rechercher les traces de cuivre, mais ce n'est que dans deux cas, que nous avons obtenu une quantité capable d'être dosée : 1° dans un foie de 110 gr. 0,0002 gr. de Cu, 2° dans un foie de 87 gr. 0,00025 gr. de Cu.

Dans la grande majorité des cas, les résultats étaient absolument négatifs.

En première ligne, nous avons dirigé nos recherches vers la possibilité de trouver un procédé favorable, pour mettre en contact les cellules hépatiques encore vivantes, avec du sang contenant du cuivre.

Nous avons, tout d'abord, dû choisir une solution de cuivre ne présentant pas une action précipitante sur l'albumine, ne détruisant pas les globules rouges du sang, ne causant pas des coagulums dans le sang, et n'exerçant aucune influence destructive sur les cellules de foie.

Nous avons, à cet effet, d'abord essayé l'albuminate de cuivre préparé suivant la méthode de Schmiedeberg (25). Cependant au cours de quelques expériences, nous nous sommes assuré qu'on ne peut pas bien conserver cette solution. Il s'en précipite toujours une certaine quantité de sulfure de cuivre et cela nécessite d'en faire à chaque instant le dosage.

Nous avons donc eu recours à l'antimoniate double de soude et de cuivre, dont se servent Harnack (26) et Bókay (27). Nous avons été très satisfait de la conservation de cette solution, à condition qu'elle soit bien préparée et à l'abri de la lumière. Ce n'est qu'au bout d'un ou deux mois qu'on constate sur les parois du vase une couche de cuivre réduit.

Pour décider ci cette préparation se comporte de la même façon, vis-à-vis des cellules hépatiques et du sang, comme l'albuminate de cuivre, nous avons fait en des circonstances identiques des expériences comparatives dont nous en citons deux ici.

Expérience I.

Une canule est fixée dans la veine porte d'un lapin de 1170 gr., les veines pancreatico-duodénales, les veines de l'estomac et le ductus thoracicus étant liés. Nous avons ensuite fait couler par le foie pendant 30 minutes, 10 c.c. du sel double de cuivre, dissous dans 300 c.c. d'une solution physiologique de NaCl. La veine hépatique est coupée pour que le sang puisse s'écouler du foie. L'animal succombe bientôt, et le foie lavé pendant 30 minutes avec une solution alcaline de NaCl, est quelque peu gorgé de liquide, mais exempt de sang. Le poids était 84 gr., à l'état sec, il pesait 18,620 gr.

Dans 10 c.c. de sel double de cuivre il fut trouvé	Cu = 0,0418
Dans le foie il fut trouvé	Cu = 0,0053
Emmagasiné	Cu = 12,9 %

Pour la partie sèche pesant 18,620 gr. il y avait 12.9 % de rétention.

Expérience II.

Une canule est fixée dans la veine porte d'un lapin de 1455 gr., la veine hépatique est coupée. Nous laissons couler par le foie pendant 30 minutes 20 c.c. d'albuminate de cuivre dissout à chaud dans 500 gr. d'une solution physiologique de NaCl. Puis nous lavons le foie avec 500 c.c. de la solution de NaCl pendant 15 minutes. Le poids du foie était de 73,1 gr., le reste sec pèse 17,532 gr.

Dans 20 c.c. de la solution d'albuminate de cuivre.	Cu = 0,0370
Dans le foie.	Cu = 0,0042
Quantité retenue.	Cu = 11,4 %

Donc la quantité de cuivre emmagasinée fut le même que dans l'expérience I, faite avec le sel double de cuivre.

C'est pourquoi dans la suite, nous nous sommes exclusivement servi de ce dernier; sa préparation étant plus facile ainsi que sa conservation.

Pour ce qui regarde les analyses, nous avons suivi la méthode recommandée par le Dr EMILE FELLETÁR, chimiste du tribunal royal hongrois. Voici cette méthode :

Nous nous sommes servi pour l'oxydation d'une quantité proportionnelle de HCl densité : 1,08 (ordinairement de 100 gr.; pour des peptones 50 gr.) et de chlorate de potasse, en plaçant les substances à oxyder dans un bain-marie. L'oxydation a parfaitement réussi, en évitant de vouloir oxyder des sédiments desséchés, et en nous servant d'une quantité suffisante de HCl, parfois 150 à 200 gr. Pour chaque 100 gr. de HCl, nous avons employé 6 gr. de chlorate de potasse. Il est plus recommandable d'ajouter les cristaux de chlorate de potasse au liquide froid, et de chauffer ensuite au bain-marie. Après avoir chassé le chlore par évaporation et attendu jusqu'à ce que le liquide redevint froid et se sédimenta suffisamment, celui-ci fut filtré, puis le sédiment fut lavé à deux reprises avec un peu d'eau et en fut séparé par filtration. Pour ce qui regarde l'oxydation du sang, de l'albumine, des globulines et des nucléo-albumines, il est



presque impossible et pas du tout recommandable de continuer le lavage jusqu'à ce que le sédiment devienne tout à fait exempt d'acide. Il est. en effet, probable que par l'oxydation des albuminoïdes il se forme des albumines acides solubles dans l'eau distillée, qui se précipitent brusquement au moment de s'écouler dans le liquide préalablement filtré, contenant des sels et une plus grande quantité de HCl.

Du reste, après oxydation, les métaux se trouvent dans le liquide sous forme de chlorures très faciles à dissoudre et à laver, de sorte qu'il est certain que l'erreur sera moins importante en n'employant pour chaque 100 gr. de substance filtrée que 60 à 70 gr. d'eau, que si le liquide est trop dilué par des lavages multiples et répétés. En employant la dite quantité d'eau (60—70 gr.) pour le lavage, le liquide filtré contiendra environ 6 °/o d'acide chlorhydrique. duquel le cuivre peut être complètement séparé au bout de 15 à 20 minutes à l'aide du gaz hydrogène sulfuré. Après quelques heures de repos nous recueillons le sédiment sur un filtre, nous le lavons ensuite soigneusement avec une solution aqueuse de H_2S. Puisqu'il contient encore beaucoup de substances organiques et de soufre, nous l'oxydons de nouveau dans 15 à 20 c.c. de HCl, additionné d'un gramme de chlorate de potasse, puis précipitons le cuivre avec de l'hydrogène sulfuré. Le sulfure de cuivre ainsi obtenu est relativement pur ; nous le recueillons sur un filtre, après avoir brûlé celui-ci, nous ajoutons aux cendres une goutte de HNO_3 fumant, puis on sèche soigneusement et on chauffe au rouge. On obtient ainsi du Cu O dont le poids indique la quantité de cuivre cherchée.

Au début nous avons suivi ce procédé, mais dans la suite nous eûmes des doutes au sujet de l'exactitude des résultats. Dans la plupart de nos expériences le cuivre fut précipité par électrolyse dans une capsule de platine.

De cette façon, nous avons réussi à démontrer la présence du cuivre, même dans les liquides dont quelques gouttes n'avaient plus donné de réaction visible, ni avec H_2S, ni avec le ferrocyanure, ni avec l'ammoniaque. Dans les vases en platine le cuivre se dépose si bien, et à l'état de pureté si grande, que l'on peut s'en servir de suite pour l'épreuve qualitative. Ce procédé est également maniable pour la détermination quantitative. La pesée du cuivre métallique est, en effet, facile, et se fait d'une manière précise et prompte. Voici comment nous avons obtenu le cuivre métallique : Le sulfure de cuivre obtenu, soit après la deuxième, soit après la troisième oxydation, est lavé sur un petit filtre avec une solution aqueuse d'hydrogène sulfuré, pour le débarasser complètement du chlore, il est ensuite dissous au bain-marie, dans de l'acide nitrique à 10 °/o dans une capsule en porcelaine. Cette solution filtrée, représentant environ 20 à 30 c.c., est alors complètement évaporée au bain-marie, après addition d'une goutte d'acide sulfurique, puis on chasse l'excès de H_2SO_4 en chauffant la capsule à nu avec précaution.

Le sulfate de cuivre qui se trouve dans le vase, ou bien l'oxyde de cuivre qui parfois aurait pu se former, est dissous par HNO_3 (HNO_3, densité 1,2 et H_2O 9 c.c.) La solution de cuivre est alors passée sur un filtre très petit être cueillie dans un vase conique en platine, d'une capacité d'environ 50 c.c. Ce vase de platine sert de pôle négatif, le pôle positif est formé par une plaque ronde en platine, plongeant dans la solution de cuivre et éloignée des bords et du fond de vases de 2 à 3 millimètres. Nous avons toujours obtenu un courant suffisant avec deux éléments Bunsen. Nous pouvions accélérer la séparation du cuivre en portant le liquide à une température de 60° à 70°C. Si cette température était dépassée, le cuivre se dissolvait et une nouvelle séparation

était rendue impossible à cause de la présence d'acide nitreux dans le liquide. Déjà après une heure la plus grande partie du cuivre était séparée. Enfin, n'arrêtant pas le courant, le vase de platine est largement lavé à l'eau distillée, après ce lavage, déshydraté à l'alcool puis séché à 100°C. Enfin on pèse rigoureusement le vase avec la couche de cuivre pur dont son intérieur est garni.

Pendant ce temps le liquide, contenant l'acide nitrique lavé, a été de nouveau évaporé à siccité, suivant la méthode indiquée plus haut, et en le soumettant à une nouvelle électrolyse, nous avons encore pu obtenir des traces de cuivre dont il fut tenu compte pour la détermination du poids total. En répétant ce procédé une troisième fois le liquide se montre régulièrement exempt de cuivre.

FRÉSÉNIUS recommande de laisser passer le courant jusqu'à ce qu'une goutte du liquide soumis à l'action de H_2S, ne se brunisse plus. Nous n'avons pu nous utiliser cette petite réaction, car déjà avant la deuxième électrolyse, où nous obtenions 0,0002 à 0,0005 gr. de cuivre, notre liquide répondait alors complètement au desideratum de FRÉSÉNIUS.

En ce qui concerne la méthode des expériences, nous en avons beaucoup essayé. Nous aurions voulu arriver à ce que les cellules du foie vinssent en contact, autant que possible avec du sang ou avec des liquides nutritifs contenant assez de métal, pour ne point avoir affaire à des quantités à peine pondérables.

En premier lieu, nous avons essayé de faire pénétrer la solution de cuivre, en laissant s'écouler celle-ci goutte à goutte par une canule de seringue de PRAVAZ introduite dans la veine porte. De cette façon la solution pouvait arriver au foie mélangée au sang, mais souvent il s'est déclaré de fortes hémorragies, c'est pourquoi nous avons choisi une canule très fine, qui était introduite dans une branche collatérale de la veine porte. Chez les lapins cela était assez difficile à réaliser; l'inconvénient principal subsistait quand même, c'est-à-dire que l'animal succombait très vite à la suite d'une intoxication générale par le métal quand la solution de cuivre avait pénétré dans le sang. On pouvait à peine le maintenir en vie pendant 20 à 25 minutes, et pendant ce court laps de temps la quantité de la solution de cuivre administrée n'était que de 12 à 15 c.c., représentant 0,04 à 0,05 gr. de cuivre. La preuve du rôle important que joue le foie est, que les lapins moins grands, n'ont pas succombé à la suite d'une injection hypodermique de 8 à 10 c.c. (0,026 à 0,033 gr. Cu) d'une solution de cuivre, tandis qu'en la leur injectant dans la veine auriculaire, ils ont succombé déjà pour une dose de 2 à 3 c.c. (0,0066 à 0,0099 gr. Cu).

Pour que le contact, au sein de la glande hépatique, entre le métal et les tissus soit le plus intime possible, nous avons d'abord débarassé le foie de son sang en le lavant à la liqueur physiologique tiède. Puis nous transfusons le sang défibriné du même animal, mêlé à une solution de

NaCl à 0,7 % gr. additionnée du sel double de cuivre, ou d'albuminate de cuivre. Toute cette manipulation était effectuée dans un appareil rempli de vapeurs d'eau à 37°.

Nous avons fait plusieurs expériences semblables, et on verra par la suite que nous avons, dans ces circonstances, obtenu les mêmes résultats pour la localisation du cuivre, que dans les conditions où ce métal arrivait au foie absolument physiologiquement, c'est-à-dire par les aliments. Cependant le nombre des transfusions effectuées sans succès fut si considérable que nous avons dû renoncer à cette méthode.

Pour en donner une idée, voici les protocoles de deux transfusions bien réussies.

Expérience III.

Dans la veine porte d'un lapin de 1420 gr. nous fixons une canule, le ductus thoracicus, ainsi que les veines gastro-duodénales étant liés. Nous commençons à laver le foie pendant que l'animal vit encore. Le foie extrait aussi vite que possible est au bout de 5 minutes débarassé de sang. Nous le plaçons ensuite dans un appareil rempli de vapeurs d'eau à la température de 37°C, le transfusant avec le sang défibriné pris de l'animal, additionné d'une solution à 0,7 % de sel ordinaire, représentant trois fois son volume. A cette solution sont ajoutés 10 c.c. d'une solution d'un sel double de cuivre. Le sang s'écoulant du foie, tombe dans un vase chauffé au bain-marie à 37°C. et doit de nouveau parcourir le foie. La transfusion dure 2 heures, pendant laquelle le liquide s'écoule du foie avec une lenteur uniforme, le foie ne se gonfle pas. Puis, pendant une demi-heure nous lavons le foie avec une solution de sel ordinaire à 0,7 % jusqu'à ce qu'il soit décoloré. Les cellules hépatiques sont passées au travers d'un linge, puis extraites d'abord par une solution à 0,7 % de sel. Les nucléo-albumines y contenues sont précipitées par l'acide acétique. Nous faisons digérer par la pepsine la pulpe hépatique extraite, et nous analysons séparément la partie non digérée (nucléines) et la partie digérée (peptones) encore séparément.

Résultats des analyses :

Dans 10 c.c. de la solution du cuivre	Cu = 0,0352 gr.	
» les liquides transfusés	Cu = 0,0202	»
» les albumines-globulines	Cu = 0,0004	»
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0025	»
» les peptones	Cu = 0,0080	»
» les nucléines	Cu = néant.	

En déduisant les valeurs retrouvées des 10 c.c. de la solution de cuivre nous arrivons à la quantité de cuivre qui est restée dans le lobule séché ou qui est perdu, c'est-à-dire 0,0352 — 0,031 = 0,0041 Cu. Le poids du foie après le lavage était de 86 gr.; la partie desséchée d'un lobule de 10 gr. pesée 4,25 gr.; les 76 gr. du foie transfusé auraient par conséquent donné un résidu sec de 32,25 gr. Le cuivre transfusé pèse 0,0352 gr.,

dont c,0109 gr. furent retenus par 76 gr. de foie, les 10 gr. (petit lobule séché pour déterminer le reste sec) contenaient 0,0014 gr., soit un total de 0,0123 gr., *c'est-à-dire 34,9 °/₀ gr. du cuivre transfusé furent retenus par 36,50 gr. de foie sec pendant une transfusion de 2 heures.*

Expérience IV.

Le foie d'un lapin de 2400 gr. est soumis d'après la technique ci-dessus à une transfusion. Cette transfusion se fait avec 10 c.c. de la solution d'un sel double de cuivre pendant deux heures ; le lavage est complet au bout de 50 minutes. Le poids du foie lavé est de 70 gr., le restant desséché d'un lobule de 15 gr. est de 4,5 gr.; et suivant la méthode précitée on manipule avec 55 gr. de foie.

Résultat des analyses :

Dans 10 c.c. de la solution de cuivre Cu = 0,0341 gr.

Dans	le sang et le liquide de lavage	Cu = 0,0137 gr.
»	les albumines-globulines	Cu = 0,0034 »
»	les nucléo-albumines	Cu = 0,0009 »
»	les peptones	Cu = 0,0065 »
»	les nucléines	Cu = néant
»	le foie et le sang	Cu = 0,0245 gr.

En déduisant les valeurs retrouvées du Cu contenu dans la solution du cuivre il est perdu ou resté dans le lobule découpé et desséché Cu = 0,0096 gr.

Le résidu desséché de 15 gr. de foie était de 4,5 gr., celui de 70 gr. de foie = 21 gr. Alors 55 gr. de foie (analysé) ont retenu 0,0108 gr. de cuivre. Pour le lobule de 15 gr. il faut compter encore 0,0003 gr. Ainsi il fut retenu totalement 0,0111 gr., ce qui nous donne 32,5 °/₀ des 0,0341 gr. transfusés.

Un foie normal, dont le résidu sec est de 21 gr. a donc retenu pendant une transfusion de 2 heures 32,5 °/₀ de cuivre.

Nous ne nous sommes point contenté de ces expériences, parce que nous avions des doutes sérieux concernant les conditions physiologiques dans lesquelles se trouvaient les cellules du foie pendant cette transfusion de 2 heures. Nous nous sommes rapproché le plus possible des circonstances normales, en faisant pénétrer le cuivre dans le foie par l'absorption. Il est vrai que de cette façon nous ignorions la quantité de métal passant par le foie, mais cela n'empêche d'avoir une idée précise sur le pouvoir de rétention du foie, au point de vue quantitatif.

C'est dans ce but que nous avons administré le cuivre avec les aliments, afin que ce métal arrivât en contact avec des cellules hépatiques tout à fait normales. Quant à déterminer sûrement dans quelles substances albumi-

noïdes le cuivre se retrouve, nos expériences qui suivent peuvent y répondre d'une façon exacte.

Le fait, que ces résultats sont les mêmes que ceux obtenus par la transfusion, démontre que ces transfusions ont parfaitement réussi.

Pour faire accepter aux lapins le cuivre mêlé aux aliments, nous avons fait préparer une avoine un peu spéciale. Celle-ci est mise à tremper pendant une journée dans une solution de sulfate de cuivre à 0,5 %, après quoi on la sèche. Elle convient très bien à la consommation, car les lapins le prennent de bon appétit.

Voici les protocoles de 3 expériences instituées avec cette avoine :

Expérience V.

Un lapin de 2200 gr. est nourri pendant quatre semaines à l'avoine susdite; pendant ce temps l'animal a perdu 100 gr. de son poids; son appétit était satisfaisant. Après morphinisation de l'animal, une canule est fixée dans la veine porte, permettant le lavage du foie *in situ* chez l'animal vivant. Ensuite le foie est extirpé aussi vite que possible, puis lavé à l'aide de 200 c.c. d'une solution de NaCl, ce qui a pour but d'éliminer tout le sang.

Quant au procédé employé, pour trouver le cuivre retenu, il était le même que celui exposé plus haut.

Résultats des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0010 gr.
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0006 »
» les petones	Cu = 0,0016 »
» les nucléines	Cu = néant
Total	Cu = 0,0032 gr.

Le poids du foie lavé est de 59 gr., celui du résidu sec est de 20,4 gr.

Expérience VI.

Un lapin de 2050 gr., nourri pendant huit semaines à l'avoine cuivrée; ayant depuis ce temps augmenté de 100 gr., l'appétit restant bon. Le foie fut lavé immédiatement post mortem, l'animal ayant succombé au cours de l'opération Le foie était graisseux. 25 minutes de lavage le rendirent exsangue, la quantité de la solution de NaCl employée fut de 380 c.c.

Résultats des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0016 gr.
» la partie digérée des nucléo-albumines	Cu = 0,0118 »
» la partie non digérée des nucléo-albumines	Cu = 0,0078 »
» les peptones	Cu = 0,0160 »
» les nucléines	Cu = 0,0015 »
Total	Cu = 0,0386 gr.

Le poids du foie était de 92 gr., celui du résidu sec de 38,5 gr.



Faisons remarquer que la masse digérée était difficile à filtrer et surtout le produit du lavage des nucléines, à l'eau additionnée de HCl. C'est peut-être la raison pour laquelle nous avons trouvé dans les résidus non digérés une certaine quantité de cuivre dont il a été possible de déterminer le poids.

Dans l'expérience suivante le lavage a été fait avec soin; pourtant le cuivre n'a point disparu complètement des nucléines, ce qui indique qu'il y est fixé chimiquement et si étroitement qu'il ne peut en être séparé ni par la digestion, ni par de nombreux lavages.

Expérience VII.

Un lapin de 2500 gr., nourri pendant 10 semaines à l'avoine cuivrée; pendant ce temps il a augmenté de 175 gr. Le foie se laisse laver facilement et vite. Il était légèrement graisseux. Nous le manipulons de la même façon que dans l'expérience VI.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0020 gr.
» les parties digérées des nucléo-albumines	Cu = 0,0120 »
» les parties non digérées des nucléo-albumines	Cu = 0,0003 »
» les peptones	Cu = 0,0194 »
» les nucléines	Cu = 0,0005 »
Quantité totale trouvée dans le foie	Cu = 0,0342 gr.

Le poids du foie était de 86 gr., celui du restant sec de 31,24 gr.

Ces expériences démontrent *que le cuivre, passant à travers le foie par le sang de la veine porte, est fixé par les nucléo-albumines et par les albuminoïdes des cellules du foie* (ce sont probablement aussi des nucléo-albumines) *qui sont insolubles dans la solution de* NaCl *à 0,7 °/₀ et à 10 °/₀, et dans la solution de* NH_4Cl *à 6 °/₀, mais ne deviennent solubles que pendant la digestion.*

Pendant les cours de ces expériences, et de celles instituées avec le mercure, a paru le premier ouvrage de SLOWTZOFF, et quelques mois après son deuxième, intitulé : *Ueber die Bindung des Kupfers durch die Leber.*

L'auteur, dans cet ouvrage, en arrive à cette conclusion que le cuivre est fixé par les nucléines du foie, formant une combinaison qui ne se décompose pas par une solution de soude à 2 °/₀, mais par une digestion artificielle, et le cuivre peut se retrouver dans les peptones. Nous partageons cette manière de voir, à savoir que la fixation du cuivre se fait de la façon susdite, parce que nous même nous avons trouvé les plus grandes quantités de cuivre dans les peptones. Pourtant, nous ne pouvons admettre que ce ne sont que les nucléines, auxquelles le cuivre se combine, parce que le résidu des cellules du foie, insoluble dans les solutions de NaCl contient encore beaucoup d'albumine, ne devenant soluble que par la digestion artificielle. Et puisque c'est précisément pendant cette période de digestion

que la plus grande partie du cuivre se dégage, il est fort probable, que cette quantité n'est point fixée par les nucléines, mais précisément par les albumines insolubles.

Ce qui différencie les résultats des expériences de SLOWTZOFF des nôtres, c'est que cet auteur a recherché en vain le cuivre dans toute autre partie du foie; ses analyses furent négatives à ce point de vue. Nous, au contraire, dans chacune de nos expériences, nous sommes parvenus à isoler une certaine quantité de cuivre dont nous avons pu déterminer le poids.

En ce qui concerne les nucléo-albumines, la quantité du cuivre qui y était fixée était assez importante, tandis que dans les albumines et globulines et dans les restants non digérés (nucléines), cette quantité était plutôt insignifiante, surtout pour ces dernières. Nous ne pouvons considérer nos résultats comme provenant d'erreurs techniques de nos expériences : comme il s'agissait dans tous les cas d'une détermination quantitative nous y avons employé le soin le plus minutieux et les plus grandes précautions. Donc nous ne pouvions songer qu'à une chose, c'est-à-dire qu'il existait une différence dans l'organisation des expériences. Tandis que nos animaux ont été nourris pendant 4 à 10 semaines à l'avoine cuivrée, se trouvant par conséquent sous l'influence d'une intoxication chronique; les animaux de SLOWTZOFF n'ont reçu que pendant 4 à 7 jours 0,2 gr. de sulfate de cuivre, ils ont donc été sous le coup d'un empoisonnement aigu ou subaigu. Il est possible qu'au commencement le cuivre ne soit fixé qu'aux nucléines et qu'aux albumines insolubles. A ce point de vue, nous avons fait les deux expériences suivantes, d'après la méthode de SLOWTZOFF.

Expérience VIII.

Un lapin de 2300 gr. a reçu dans l'estomac, pendant 10 jours, quotidiennement 0,20 gr. de sulfate de cuivre en solution à 0,4 °/o. Au jour de l'expérience, l'animal avait augmenté de 20 gr. et présentait un bon appétit. Le lavage fut commencé alors que l'animal était encore vivant et dura 10 minutes. Il y avait 250 gr. de liquide employé. La pulpe hépatique fut extraite à l'aide d'une solution de sulfate de magnésie dans les extraits unifiés les nucléo-albumines furent précipitées en grande quantité par l'acide acétique. Le reste insoluble fut soigneusement lavé et soumis à une digestion à la pepsine. Il en résulta une solution digérée et une partie non digérée; cette dernière fut soigneusement lavée et séparée des peptones solubles y adhérant.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0015 gr.
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0026 »
» les peptones	Cu = 0,0049 »
» les nucléines	Cu = 0,0006 »
Quantité contenue dans le foie	Cu = 0,0096 gr.



Le poids du foie était de 95 grammes, celui du restant sec 32,05 grammes.

Expérience IX.

Un lapin de 1700 gr. recevait pendant 6 jours, tous les jours 0,20 gr. de sulfate de cuivre dissous dans 50 c.c. d'eau. Il atteignit jusqu'au jour de l'expérience un poids de 1870 gr. Le lavage réussit bien en 15 minutes, pendant que l'animal était encore en vie. Celui-ci fut effectué à l'aide de 350 c.c. de liqueur physiologique.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Cu = 0,0008 gr.
» les nucléo-albumines	Cu = 0,0024 »
» les peptones	Cu = 0,0058 »
» les nucléines	Cu = 0,0004 »
Quantité totale contenue dans le foie	Cu = 0,0094 gr.

Le poids du foie est de 82 gr., celui des parties desséchées 30,15 gr.

Ceci nous démontre qu'il n'y eut point d'erreur commise au cours de nos expériences. Toutes les substances albuminoïdes du foie prenaient part à la fixation du cuivre absorbé.

Nous sommes donc obligé d'en chercher la cause dans les analyses de SLOWTZOFF, et peut-être non sans raison. Il détruit les substances organiques, également avec de l'acide chlorhydrique et avec du chlorate de potasse, ou bien il les réduit en cendres tout simplement avec un mélange de soude et de salpêtre. Dans ce dernier cas, il ajoute à la solution de l'acide chlorhydrique. Il précipite le sulfure de cuivre avec du sulfhydrate d'ammoniaque, et ce n'est qu'après l'avoir laissé reposer pendant 24 heures, qu'il filtre. Cette courte description ne nous renseigne pas, s'il a employé un excès du sulfhydrate d'ammoniaque. Si c'était le cas, ce serait déjà là, la cause d'une erreur, attendu que le sulfhydrate d'ammoniaque jaune peut déjà dissoudre une quantité considérable de sulfure de cuivre, surtout après un repos de 24 heures. Cela est donc défectueux, et FRÉSÉNIUS (30), à ce sujet, recommande le filtrage immédiat et le lavage *rapide* du sulfure de cuivre à l'hydrogène sulfuré en solution aqueuse. Après l'avoir précipité et lavé, SLOWTZOFF dissout le sulfure de cuivre dans l'acide nitrique, et y ajoute une ou deux gouttes de H_2SO_4. Après l'avoir neutralisé avec une solution de soude diluée il le fait sécher, puis dissout le reste dans l'eau et examine cette solution au point de vue de son contenu en cuivre. Nous pouvons à peine croire que par la neutralisation à la soude diluée, une partie de cuivre ne se précipite pas sous forme d'hydroxyde de cuivre qui plus tard se transformant en Cu O devient insoluble dans l'eau.

Cette opération semble très peu délicate, alors qu'il ne s'agit que de traces de cuivre, même en faisant la neutralisation la plus minutieuse. Ces faits expliquent comment SLOWTZOFF ne trouvait le cuivre que lorsqu'il s'agissait d'une quantité considérable (0,0049—0,0058).

MERCURE.

Pour ce qui regarde la répartition du mercure dans l'organisme, nous avons des données précises et nombreuses. Ce sont surtout les dermatologistes qui s'en sont occupés et c'est particulièrement dans le laboratoire de LUDWIG, qu'on a fait des recherches rigoureuses sur la résorption et de l'élimination du mercure (31) (32). Cette question est traitée dans l'ouvrage d'ULLMANN (33), où il démontre que les plus grandes quantités de mercure se retrouvent dans le rein, ensuite dans la rate et finalement dans le foie. Ce sont toujours des quantités assez considérables de mercure, tandis que par exemple les muscles et le cœur, qui cependant sont riches en sang, n'en contiennent que des quantités très minimes.

Dans le sang, ULLMANN n'a trouvé du mercure qu'en deux cas : dans son expérience V, 0,22 gr. de mercure dans 100 gr. de sang, après un empoisonnement par le sublimé corrosif. Dans son expérience VI, après l'administration de doses médicinales, il n'a trouvé qu'une quantité à peine appréciable.

SLOWTZOFF (23), d'après ses expériences faites sur des chiens, prétend, qu'en cas d'empoisonnement par le sublimé, il se produit dans le foie une globuline contenant du mercure, et que celui-ci se combine avant tout aux globulines du protoplasme. Dans son expérience I il décrit sa façon de procéder, les cellules de foie triturées, sont extraites par la solution physiologique. L'extraction est continuée jusqu'à ce qu'il ne s'y trouve plus d'albumine soluble. Le liquide a ensuite été filtré, et le reste extrait à l'aide de NH_4Cl à 6 %. C'est cet extrait, ou soi-disant la globuline qui a toujours contenu le mercure. Comme nous avons eu l'occasion de le dire, jamais nous n'avons pu répéter ce mode de procéder de SLOWTZOFF. Nous croyons d'ailleurs qu'il a mal réussi. D'abord, les extraits de pulpe hépatique, obtenus à l'aide de la solution physiologique étaient toujours troubles et laiteux. Ce n'est qu'après les avoir laissé reposer pendant un certain temps, que nous avons pu réussir à en séparer par décantation des cellules de foie. Il est complètement impossible de filtrer le liquide susdit mêlé aux cellules du foie et même de le passer au travers d'un linge, parce qu'au bout de 3 à 5 minutes les mailles s'obstruent. On ne parvient même pas à clarifier le liquide décanté, celui-ci reste trouble malgré la filtration.



Le 4me et le 5me extrait n'étaient plus que des liquides opalescents, blanchâtres, contenant à peine des albumines. De notre côté en nous servant pour l'extraction 5me d'une solution de chlorhydrate d'ammoniaque nous avons chaque fois obtenu un liquide clair contenant très peu d'albumine. Donc les albumines et les globulines n'ont pu être séparées les unes des autres par ce mode d'extraction.

D'après ce qui vient d'être dit, nous sommes très étonné que SLOWTZOFF n'ait pu trouver du Hg dans ses extraits, obtenus à l'aide de la liqueur physiologique, et qu'il ait décélé la présence de celui-ci seulement dans les extraits obtenus à l'aide de la solution de NH_4Cl.

La méthode quantitative que nous avons employée était la suivante: Après oxydation à l'acide chlorhydrique et au chlorate de potasse nous avons précipité le mercure sous forme de sulfure par l'hydrogène sulfuré; afin de l'obtenir à l'état de pûreté, nous avons oxydé de nouveau ce sulfure puis précipité et cela à trois reprises différente.

Le précipité noir, ainsi obtenu, est recueilli sur un filtre, lavé à HCl, au sulfure de C en solution aqueuse, et à l'eau distillée. Puis sêché à 100°C jusqu'à ce qu'il présente un poids constant.

Cela fait, nouveau lavage à l'eau distillée, pour éliminer HCl, puis lavage, à trois ou quatre reprises différentes à l'aide d'une solution bouillante d'hyposulfite de Na afin d'entraîner le souffre qui s'y trouvait. (FRÉSÉNIUS I, p. 325.)

Enfin après un dernier lavage à l'eau distillée on le dessèche à 100° et on pèse.

C'est toujours d'après la quantité de sulfure de mercure trouvée, que nous avons évalué la teneur en mercure métallique.

Expérience I.

Lapin de 1560 gr., transfusé de la manière décrite pour les expériences faites avec le cuivre. Cette transfusion dure 2 heures et se fait avec du sang de lapin défibriné additionné de 10 c.c. d'albuminate de Hg. Pendant ce temps le foie n'augmentait pas de volume, et le sang y circulant avec une vitesse égale. Nous opérons le lavage à la liqueur physiologique en 18 minutes. Pour le reste nous opérions comme il a été décrit plus haut.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0152 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0057 »
» les peptones	Hg = 0,0071 »
» les nucléines	Hg = traces impondérables
Quantité totale trouvée dans le foie	Hg = 0,0280 gr.



Le poids du foie à l'état frais était de 86 gr. Avant la transfusion nous avions jeté une ligature sur un lobule, ce lobule pesait à l'état frais 9,5 gr. et à l'état sec 2,95 gr., d'où nous trouvons par le calcul que le poids du foie sec est de 26,7 gr. *Le foie à l'état frais pesant 86 gr., et sec 26,7 gr. a retenu pendant les 2 heures de la transfusion 37,8 °/o de mercure.*

Expérience II.

Nous transfusons le foie d'un lapin de 1650 gr. de la manière exposée ci-dessus. Le lavage se fait un peu difficilement, parce que le foie est gonflé, le liquide de lavage n'y passe que goutte à goutte. En une heure de temps, il est débarassé de sang, et le liquide s'écoulant est incolore. L'expérience est quelque peu défectueuse, mais nous tenons à en faire mention. La transfusion se fait assez bien pendant une heure et demie ; mais alors de petits flocons blancs commencent à apparaître dans le sérum. Le foie se gonflant, le courant se ralentit, et nous devons recourir à une pression plus forte, malgré celle-ci le lavage s'opère très difficilement. Dans ce cas, le foie aurait retenu 61,9 °/o du Hg transfusé, soit 0,0740 gr. pendant une heure et demie.

La non réussite de cette transfusion dans ce cas est due à deux circonstances : soit que le sang transfusé fut surchauffé (en présence de ces métaux nous avons constaté un précipité fin, déjà à une température de 40°C), soit qu'avant la transfusion le foie contint encore du sang non défibriné, d'où la présence de flocons dans le liquide de transfusion. Quelquefois il est arrivé également, que vers la fin de la transfusion le foie cessait d'être diaphane, devenant presque blanc mais moins transparent comme si le protoplasme des cellules était coagulé. Nous avons du reste toujours considéré ces sortes d'expériences comme n'ayant pas réussi.

Le foie aurait toujours dû rester intact pendant ces simples phases de la transfusion si tout avait bien réussi.

Expérience III.

Le foie d'un lapin de 2100 gr. fut transfusé suivant la méthode indiquée, pendant deux heures avec 10 c.c. de sang de lapin défibriné, dilué et contenant de l'albuminate de mercure. Le lavage à l'aide d'une solution physiologique fut très facile et terminé en 30 minutes.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0181 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0035 »
» les peptones	Hg = 0,0006 »
» les nucléines	Hg = 0,0029 »
Total dans le foie	Hg = 0,0251 gr.

Un petit lobule du foie a été ligaturé avant la transfusion. Le poids de celui-ci était de 11,5 gr. à l'état frais et 3,62 gr. à l'état sec. La partie



transfusée du foie pesait à l'état frais 89 gr., le résidu sec de celui-ci 28 gr. *Il a donc été retenu 34 °/₀ de mercure.*

Afin de nous rendre compte si la fixation du mercure se fait aussi de la même manière dans le foie de l'animal vivant, nous avons donné à trois chiens pendant un temps assez long 0,01 à 0,02 gr. de sublimé par jour mêlé à leur nourriture. Le résultait était le suivant :

Expérience IV.

Un chien de 5850 gr., consomme avec sa nourriture du 22 décembre jusqu'au 4 février, journellement 0,01 gr. de sublimé. Au jour de l'expérience, le chien pèse 7900 gr. Le lavage du foie réussit bien, sous anesthésie au chloroforme. Nous avons employé pour ce lavage 550 c.c. de liqueur physiologique. Un lobule découpé du foie pesait 15 gr. frais, et sec 4,65 gr., le poids de la partie analysée fraîche était de 175 gr., sèche elle pesait 35,33 gr. L'opération s'effectua régulièrement.

Résul.at des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0056 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0018 »
» les peptones	Hg = ne peut être pesé
» les nucléines	Hg = néant
Total	Hg = 0,0074 gr.

Expérience V.

Un chien de 5750 gr. consomme par jour avec sa nourriture du 22 décembre au 4 février 0,01 gr. de sublimé et du 4 février au 4 avril 0,02 gr. Au jour de l'expérience, c'est-à-dire que le 4 avril, le chien pèse 5800 gr. Le lavage se fit sous anesthésie avec 1250 c.c. de solution physiologique. Après une heure le foie était exsangue. Le lobule découpé pesait frais 17 gr. et sec 5,05 gr., le poids des parties manipulées à l'état frais 220 gr., de 65,35 gr. à l'état sec.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0202 gr.
» le sédiment des nucléo-albumines, recueilli sur le filtre. De plus il fut trouvé dans le pli du filtre trois petits globules de mercure pesant ensemble 0,0055 gr., après	Hg = 0,0055 gr.
les avoir séparés, nous avons les nucléo-albumines	Hg = néant
» les peptones	Hg = 0,0008 »
» les nucléines	Hg = 0,0030 »
Total	Hg = 0,0295 gr.

En examinant le foie microscopiquement, nous avons constaté la dégénérescence graisseuse et la vacuolisation des cellules.



Expérience VI.

Un chien de 8150 gr. consomme avec sa nourriture du 22 décembre au 4 février, 0,02 gr. de $HgCl_2$, du 4 février au 13 mai, 0,04 gr. de $HgCl_2$. Au jour de l'expérience, le chien pesait 7800 gr. Le lavage fait sous anesthésie ne s'effectua pas dans un lobule. Celui-ci fut découpé et desséché. Son poids, frais, était de 21 gr., sec, de 5,82 gr.; le poids du foie, frais, était de 189 gr. et sec de 52,38 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines	Hg = 0,0153 gr.
» les nucléo-albumines	Hg = 0,0051 »
» les peptones	Hg = 0,0021 »
» les nucléines	Hg = 0,0015 »
Total	Hg = 0,0240 gr.

Il est donc prouvé par ces expériences que le mercure est emmagasiné *surtout par les globulines des cellules du foie; mais les nucléo-albumines et les nucléines peuvent aussi contenir une quantité assez considérable de mercure.* Mais il semble que sa combinaison n'est pas très fixe, car pendant la digestion une grande partie en est dissoute par l'acide chlorhydrique, de sorte que les *peptones* contiennent aussi ordinairement du mercure.

Arsenic.

Pour ce qui concerne la localisation de l'arsenic dans l'organisme, nous rencontrons dans la littérature des opinions très divergentes. Suivant Ritter (34 , l'arsenic s'accumule dans le foie, il a trouvé dans le foie d'un chien, à qui il avait donné pendant quatre semaines, tous les jours, 0,005 gr. d'acide arsénieux, 0,0034 gr d'arsenic sur 100 gr. de foie; tandis que 900 gr. de sang de ce même animal n'avaient même pas fourni des traces d'arsenic. Scolosuboff (35), qui a opéré suivant la méthode de Gautier, dans le laboratoire même de ce savant, a trouvé le plus d'arsenic dans le cerveau et dans la moelle épinière; le foie en contenait plus que les muscles. Dans les muscles il a trouvé 0,0125 gr., dans le foie 0,08217 gr., dans le cerveau 0,00885 gr., dans la moelle épinière 0,00933 gr. d'arsenic, pour 100 gr. de chacun de ces tissus.

Gautier (36) et Stassano (37) veulent prouver par leurs expériences que l'arsenic est combiné aux tissus et principalement aux leucocytes par les nucléines. Stassano dit encore qu'en général tous les poisons se combinent aux nucléines, ou aux acides des nucléines.

A. Chapuis (38) prétend, que l'arsenic ne se localise nulle part. Les organes d'animaux, qui ont été nourris pendant 30 jours à l'acide arsénieux (0,05 à 0,07 gr. pro die) ne se sont pas modifiés. Cet auteur n'a pu trouver l'arsenic ni dans le cerveau, ni dans la moelle épinière, ni dans les muscles,



ni dans le foie. Pendant la durée de l'expérience l'urine contint toujours beaucoup d'arsenic, et sa teneur en acide arsénieux a pu être contrôlée journellement, elle était de 0,009 à 0,012 gr.

Depuis les travaux de SCOLOSUBOFF, ce sont surtout les auteurs français qui ont très favorablement accueilli l'idée, que l'arsenic se localise dans les organes riches en lécithine. Plus tard, quand on eut découvert que l'arsenic reste très longtemps dans les os, l'hypothèse naquit, que l'acide arsénieux compense l'acide phosphorique dans les os, et peut-être aussi dans les lécithines, en les remplaçant.

Les partisans de cette théorie sont : O. CAILLOL DE PONCY et CH. LIVON, dont l'ouvrage a été présenté par BERTHELOT à l'Académie française en séance du 9 juin 1876.

Ce fut le travail de E. LUDWIG (39), qui jeta un jour nouveau sur cette question assez obscure. Cet auteur fait en même temps la critique des ouvrages de SCOLOSUBOFF, de CAILLOL DE PONCY et de LIVON, il s'est efforcé d'établir d'une façon précise la quantité d'arsenic que l'on retrouve dans l'organisme, il a réussi à le doser rigoureusement sous forme de magnésie pyro-arsenique chez des animaux ayant subi l'intoxication aigüe. Mais pour des animaux ayant subi l'intoxication chronique, les résultats n'étaient plus si précis, il parait qu'alors il fallait recourir à l'appareil de MARSCH et se borner à observer l'intensité de coloration de l'anneau.

C'est toujours le foie qui a fourni les anneaux les plus intenses, quelquefois il s'en produisait deux. Chez un chien de 10 kgr., empoisonné avec 2 gr. d'acide arsénieux, il a été trouvé dans le cerveau 0,0005 gr., dans le foie 0,0084 gr., et dans l'urine 0,006 gr., et cela sur 100 gr. de chacun de ces composés organiques. Dans un autre cas, 0,0004 gr. dans le cerveau, et 0,0053 gr. dans le foie, sur 100 grammes. Chez un homme, 100 gr. de cerveau renfermaient 0,00004 gr., la même quantité de foie 0,00338 gr , le rein 0,00515 gr. et le muscle 0,00012 gr. Les os, mais particulièrement le foie, conservent pendant longtemps leur teneur d'arsenic. Dans le cas de LUDWIG, les os contenaient encore ce poison 27 jours après que l'animal l'avait reçu; au bout de 40 jours ceux-ci n'en présentaient plus, mais chez le même animal, le foie en contenait encore, les quantités considérables. Les résultats de LUDWIG sont confirmés par les analyses de BERGERON, de DELENS et L'HÔTE (40). Chez une jeune fille de 17 ans, empoisonnée par le vert de Mitis, ces auteurs ont trouvé dans le foie sept fois plus d'arsenic que dans le cerveau.

SLOWTZOFF (23) a trouvé de l'arsenic combiné aux nucléines, dans la partie non digérée du foie, il a constaté l'arsenic suivant la méthode d'oxydation de A. GAUTIER (41) à l'appareil de MARSCH.



Selon GAUTIER, par le procédé d'oxydation de BABO-FRÉSÉNIUS, on perd de l'arsenic, s'échappant sous forme de trioxyde; c'est pourquoi il recommande le procédé suivant : Sur 100 gr. de matière à analyser, on verse 30 à 60 gr. d'acide nitrique concentré, on y ajoute 1 gr. d'acide sulfurique concentré et on chauffe jusqu'à ce que la masse devienne liquide, on la laisse refroidir, puis on ajoute encore 8 à 10 gr. d'acide sulfurique et on continue à chauffer jusqu'à ce que des vapeurs d'acide sulfurique commencent à se dégager. Quelquefois il faut ajouter à plusieurs reprises de l'acide nitrique. On élimine finalement l'acide nitrique, et on ajoute encore un peu d'acide sulfurique; puis on verse le liquide brun dans 600 à 700 c.c. d'eau, à ce moment on voit se former un précipité. On filtre le liquide, on lave le précipité et on ajoute au liquide filtré 1 à 2 c.c. d'acide sulfurique. Enfin, on y fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pendant plusieurs heures. Le sulfure d'arsenic ainsi formé est lavé; on le transforme ensuite par l'acide sulfurique en trioxyde, et on le soumet à l'appareil MARSCH. Selon GAUTIER le trichlorure d'arsenic s'échappe déjà à la température de 50 à 60°C. D'après cette méthode il a fait des analyses d'une précision idéale et a pu constater la présence de l'arsenic dans presque chaque organe, même dans le corps thyroïde chez l'homme normal.

Nous nous sommes servi pour nos expériences, des lapins empoisonnés par de petites doses quotidiennes d'As; les animaux ont subi ce régime pendant des semaines entières sans présenter aucun symptôme alarmant.

Nous avons essayé d'obtenir et de peser l'arsenic sous forme de trisulfure, mais en vain. Nous avons été reduit, de même que LUDWIG, à recourir à la formation d'anneaux d'arsenic pour en faire l'évaluation comparative; il ne s'agit donc naturellement pas ici de valeurs absolues, mais bien de valeurs relatives, capables toutefois de différencier jusqu'à un certain point les diverses proportions d'arsenic.

Pour l'oxydation nous avons employé HCl, densité 1,08 gr. et le chlorate de potasse, tout en faisant bien attention que le liquide ne se concentre point par évaparation. En maintenant le degré de dilution nous n'avons jamais remarqué que l'arsenic ait subi quelques pertes. Pour précipiter l'arsenic nous nous sommes servi au lieu d'hydrogène sulfuré et de sulfocyanure d'ammonium, cette méthode fut recommandée par BONSELS, élaborée par FELLETÁR et employée depuis vingt cinq ans dans notre laboratoire d'expertises chimiques. L'oxydation terminée, le liquide filtré (et mêlé à l'eau qui servait au lavage) représente une solution d'HCl d'environ 6 %. Si elle contient 0,2 gr. d'acide arsénieux cette quantité est facilement et sûrement précipitable par 2 à 4 gr. de sulfocyanure d'ammonium en chauffant le liquide sur un bain de sable de 85 à 90°, jusqu'à dégagement d'hydrogène sulfuré, apparent sous forme de bulles sur la paroi du verre. Après quoi on laisse refroidir pendant 8 à 12 heures. Après avoir recueilli sur un filtre le précipité



mélangé en grande partie de matières organiques, il est lavé, puis oxydé de nouveau à l'acide chlorhydrique (100 gr.) et au chlorate de potasse. On le précipite de nouveau par le sulfocyanure d'ammoniaque, s'il est nécessaire on répète cette manœuvre une troisième fois. On lave le trisulfure d'As pour le débarrasser complètement de HCl, on le dissout dans NH_3 et la solution est évaporée jusqu'à siccité, au bain-marie. Il est ajouté au résidu 2 à 3 c.c. d'acide nitrique fumant, après quoi nouvelle évaporation. Ce résidu est ensuite chauffé au bain-marie avec 5 c.c. d'acide sulfurique concentré et un ou deux grains de salpêtre cristallisé jusqu'à ce que la solution soit complètement décolorée ou à peine jaunâtre. Les traces de l'acide nitrique sont éliminées en chauffant sur un bain de sable; on ajoute aussi une certaine quantité de sulfate d'ammonium, puis on continue à chauffer jusqu'à production de vapeurs d'acide sulfurique. Par ce procédé on fait disparaître les dernières traces d'acide nitrique, et une goutte du liquide n'est plus colorée par addition de brucine. Le liquide refroidi, et dilué de quatre fois son volume d'eau est ensuite examiné à l'appareil MARSCH.

Pour le fonctionnement de cet appareil, nous nous servions de 100 gr. de zinc et de 500 gr. d'acide sulfurique pur exempt d'arsenic. Pour débarasser l'arsenic de HCl d'oxydation, nous le saturions d'hydrogène sulfuré, et nous le conservions ainsi des mois entiers.

Nous avons aussi vérifié le chlorate de K, ainsi que le KOH, nécessaires à nos manipulations; ceux-ci ne contenaient aucune trace d'arsenic.

Le liquide à analyser, était versé très lentement et par petites quantités dans l'appareil de MARSH, tandis que l'hydrogène se dégageait lentement. Nous laissions marcher l'expérience pendant une heure.

Voici trois expériences qui ont réussi :

Expérience I.

Un lapin de 1800 gr. recevait dans sa nourriture pendant 17 jours, quotidiennement 0,001 gr. d'acide arsénieux. Au jour de l'expérience l'animal pesait 2100 gr., se montrait vif et mangeait de bon appétit. Le lavage fut complet en 15 minutes à l'aide de 300 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie était de 62 gr., celui du lobule découpé 8,7 gr., qui à l'état sec pesait 3,2 gr. Le foie analysé pesait frais 53,3 gr., à l'état sec 19,6 gr. Les nucléo-albumines se précipitaient en très grande quantité.

État comparatif des différents anneaux d'arsenic.

L'analyse des albumines-globulines = positive, l'anneau de 3me degré.
» » nucléo-albumines = positive, l'anneau de 2me degré.
» » peptones = } douteuse, ne montrant que des traces.
» » nucléines = }



A l'oxydation des nucléines le liquide s'est évaporé presque totalement par erreur, et il est possible, que de cette façon l'arsenic s'en soit échappé.

Expérience II.

Un lapin de 1700 gr. reçoit pendant 31 jours journellement par la sonde 0,001 gr. d'acide arsénieux; son appétit était bon, il pesait au jour de l'expérience 1950 gr. Le lavage fut terminé en 6 minutes avec 210 c.c. de liqueur physiologique. Les nucléo-albumines se précipitèrent en très grandes quantités. Un lobule découpé pesait frais 7,5 gr., desséché 2,8 gr.; le poids du foie frais analysé était 49 gr., celui de son résidu desséché 18,3 gr.

Comparaison des anneaux d'arsenic.

L'analyse des albumines-globulines = positive; l'anneau de 3me degré.
» » nucléo-albumines = positive, fort, brun, l'anneau de 1er degré.
» » peptones = douteuse, des traces à peine visibles.
» » nucléines = positive, l'anneau métallique, brun, de 1er degré.

Expérience III.

Un lapin de 2250 gr. a reçu pendant 51 jours journellement 0,001 gr. d'acide arsénieux par la sonde. Dans les derniers jours il ne mangeait plus bien; au jour de l'expérience il pesait 2150 gr. Le foie était petit, riche en tissus conjonctifs. La précipitation des nucléo-albumines par l'acide acétique ne réussit pas très bien; en neutralisant un peu l'acide à la potasse, cette précipitation s'accomplit, mais insuffisamment. Le poids du lobule frais, découpé était de 6,8 gr., et desséché 1,8 gr.; le poids du foie frais analysé était de 65 gr., celui de son résidu desséché de 17,2 gr.

Comparaison des anneaux d'arsenic.

L'analyse des albumines-globulines = négative.
» » nucléo-albumines = positive, anneau de 2me degré.
» » peptones = positive, anneau faible de 3me degré.
» » nucléines = positive, anneau très marqué de 1er degré.

Donc l'emmagasinement de l'arsenic se fait surtout par les nucléines des cellules du foie, mais ce sont encore les nucléo-albumines, qui ont le pouvoir le plus marqué pour fixer l'arsenic. Les albumines + globulines en sont entièrement dépourvues dans un cas, dans deux elles ont montré une très faible réaction; on ne pourra donc à peine parler d'un pouvoir notable de cette substance pour emmagasiner l'arsenic. Les traces d'arsenic, trouvées dans les peptones, pouvaient y avoir pénétré pendant la digestion, durant 3 jours.

Nous considérons comme vraisemblable, qu'en ce qui concerne les nucléo-albumines, ce n'est point à l'albumine que se fixait l'arsenic, mais bien à la nucléine. Afin de nous en rendre compte, nous avons institué l'expérience suivante :

Pendant 3 semaines un lapin de 2300 gr. recevait 0,002 gr. d'acide



arsénieux par jour. Nous avons soumis les nucléo-albumines provenant de son foie à une digestion de 48 heures. Le résidu non digéré, qui était très petit, a fourni un anneau d'arsenic très visible, tandis que la partie, dissoute par digestion, ne contenait que des minimes traces d'arsenic. En outre, le résidu non digéré de la partie insoluble du foie a donné, même dans ce cas, un bel anneau d'arsenic.

SLOWTZOFF a obtenu le même résultat, il a même démontré que la fixation de l'arsenic est tellement grande, que les nucléines dissoutes en lessive, puis précipitées à l'aide de l'acide acétique, et cela à plusieurs reprises, contiennent encore toujours de l'arsenic.

Il a cependant toujours trouvé les nucléo-albumines exemptes de ce poison. Il est possible que cette différence est due à ce que nos expériences étaient faites sur des lapins, tandis qu'il s'est servi de chiens et n'a employé que des quantités minimes d'arsenic; cela nous semble toutefois insuffisant à expliquer cette différence.

PLOMB.

Il est connu depuis longtemps déjà, que le plomb s'accumule de préférence dans les tissus, et comme ce métal n'entre dans l'organisme que par doses minimes et répétées, il développe habituellement une intoxication chronique.

ANNUSCHAT (42) a étudié la résorption du plomb, son accumulation dans le foie et son élimination par la bile. Cet auteur a trouvé que la résorption de l'acétate de plomb introduit dans l'organisme s'accomplit facilement en 14 heures. Sur 1 gr. d'acétate de plomb, 0,2932 gr. ont été résorbés, dont 0,0048 gr. furent trouvés dans la bile, pendant les cinq premières heures, et 0,0547 gr. dans le foie. ANNUSCHAT prétend que l'élimination du plomb se fait avec la bile et l'urine, en proportion de la quantité de plomb introduite, tant que dure son administration; et cesse brusquement aussitôt que cette administration est arrêtée. C'est pour cette raison que quelques auteurs n'ont pas trouvé de plomb dans l'urine de personnes ayant été empoisonnées par le plomb. Suivant MALSENS (43) et GUILLOT, le plomb apparaît de nouveau dans l'urine si l'on introduit dans l'organisme de l'iodure de potasse. Le foie contient cependant encore beaucoup de plomb, alors que la bile en est totalement dépourvue.

Il est donc démontré par ANNUSCHAT que c'est le foie, qui est l'organe où le Pb s'accumule en plus grande quantité. D'autres expériences d'ailleurs prouvent le même fait.

Suivant BINET et PRÉVOST (44), dans un cas d'intoxication aigu, le

plus de plomb se trouve dans le foie, tandis que, pour des intoxications plus lentes c'est dans les reins que le plomb s'accumule davantage.

Cependant OLIVER (Ref. Virch. Jahresberichte 1891) se trouve en contradiction avec l'opinion exprimée ci-dessus. Il a trouvé chez l'homme 0,00416 gr. de plomb pour un kilogr. de foie, 0,0039 gr. pour la rate, 0,00216 gr. pour le cerveau, 0,0086 gr. pour le cervelet, 0,0013 gr. pour les reins, et 0,0005 gr. pour le cœur, ces chiffres étant rapportés à 1 kgr. de chaque viscère.

BLUM et SELIGER (45), chez une vache, dont les aliments pendant 80 jours renfermèrent 10 à 15 gr. d'acétate de Pb, ont trouvé dans 1 kgr. de foie 0,1 gr. de Pb, 0,113 gr. dans les glandes sous-maxillaires, 0,13 gr. dans un kilogr. de cœur, et dans les autres organes moins que dans le foie. Ils ont aussi démontré que le plomb passait également dans le lait.

Nous avons fait nos expériences sur des lapins, provoquant même, suivant BINET et PRÉVOST, une intoxication aiguë, de façon à obtenir plus de plomb dans le foie. Plus tard, nous avons cependant pu constater, qu'en administrant de petites doses quotidiennes, pendant un certain temps, le poison s'emmagasinait en plus grande quantité dans le foie.

La marche de l'analyse était la suivante : L'oxydation terminée, nous versions le liquide neutralisé à l'ammoniaque dans un alambic, en y laissant passer pendant 20 à 30 minutes de l'hydrogène sulfuré. Le vase ensuite soigneusement bouché était mis à reposer pendant 12 à 24 heures dans un endroit tiède. Le précipité fut alors recueilli sur un filtre, lavé à H_2S en solution aqueuse, puis le filtre brûlé avec de la soude et du salpêtre. Le résidu fut dissout dans l'eau et soigneusement versé dans un petit vase en n'oubliant pas les parties insolubles. Dans celui-ci nous fîmes passer un courant de CO_2, pour former du carbonate de Pb et le CO_2 en excès fut chassé en faisant bouillir le liquide pendant quelques minutes. Après avoir bien lavé le filtre contenant les carbonates de plomb, de fer et de calcium, la masse fut mise à digérer avec de l'acide acétique. Cette digestion terminée, le liquide contenait en solution du Pb, du Ca et un peu de fer. Le plomb fut précipité par d'acide sulfurique, après y avoir ajouté deux volumes d'alcool; le fer et les traces de sulfate de calcium sont restés dissous. Après l'avoir laissé reposer un jour, ce liquide fut filtré et le filtre lavé à l'eau alcoolisée jusqu'à ce qu'il ne contint plus de l'acide sulfurique, puis il fut réduit en cendres dans un creuset de porcelaine porté au rouge. S'il restait un résidu gris, nous y ajoutions une goutte d'acide sulfurique et une goutte d'acide nitrique, le soumettant de nouveau à la chaleur.

Voici nos expériences :

Expérience I.

Un lapin de 2500 gr. a reçu par la sonde pendant quatre jours 0,24 gr. d'acétate de plomb dans 25 c c. d'eau. Le quatrième jour l'animal a expiré ; le cadavre était encore chaud, pendant que son foie fut lavé, ce qui ne réussit qu'imparfaitement. La précipitation des nucléo-albumines ne s'effectua pas bien, le sédiment était peu abondant et ne put être filtré que difficilement. Le poids du lobule frais découpé était de 10,5 gr., sec 2,75 gr. Le poids du foie frais analysé de 65 gr. et sec de 17 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Pb = 0,0005 gr.
» » nucléo-albumines	Pb = 0,0018 »
» » peptones	Pb = 0,0048 »
» » nucléines	Pb = 0,0022 »
Total	Pb = 0,0093 gr.

Expérience II.

Un lapin de 3400 gr. a reçu par la sonde pendant cinq jours 0,24 gr. d'acétate de plomb dans 25 c.c. d'eau. Le cinquième jour l'animal se trouvait mal immédiatement après avoir reçu la dose, présentant de la dyspnée. Une canule fut fixée aussi vite que possible dans la veine porte, le foie fut lavé avec 300 c.c. de solution physiologique ; il fut rendu exsangue en 15 minutes. Le poids du lobule frais découpé était de 11,2 gr., sec 2,78 gr. ; le foie frais analysé pesait 92 gr., sec 22,83 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Pb = 0,0003 gr.
» » nucléo-albumines	Pb = 0,0013 »
» » peptones	Pb = 0,0051 »
» » nucléines	Pb = 0,0022 »
Total	Pb = 0,0089 gr.

Expérience III.

Un lapin de 1250 gr. recevait pendant quatre semaines de l'avoine trempée dans une solution d'acétate de plomb à 0,5 %. L'animal maigrit beaucoup et présente de l'inappétence. Au jour de l'expérience il pesait 950 gr. ; ses intestins sont anémiés et d'une couleur verdâtre ; son foie est rouge-brun foncé, riche en tissu conjonctif. Le lavage fut complet en cinq minutes, à l'aide de 200 c.c. de solution physiologique. Les nucléo-albumines ne se précipitèrent pas du tout par l'acide acétique, quoique la solution devient blanchâtre et se trouble fortement. Nous y ajoutons goutte à goutte de l'hydroxyde de K jusqu'à neutralisation. De cette façon il se forma une précipitation assez considérable des nucléo-albumines. Un petit lobule découpé du foie pesait frais 6,5 gr., et sec 2,1 gr., le poids de la partie analysée fraîche était de 40 gr., sèche 13 gr.



Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines		Pb = 0,0065 gr.
»	» nucléo-albumines	Pb = 0,0073 »
»	» peptones	Pb = 0,0034 »
»	» nucléines	(perdu)
	Total	Pb = 0,0172 gr.

Expérience IV.

Un lapin, pesant 1280 gr., est nourri pendant 31 jours à l'avoine trempée dans de l'acétate de plomb de 0,5 %. Au jour de l'expérience, il avait bon appétit et pesait 1200 gr. Le lavage du foie réussit parfaitement bien avec 180 c.c. de solution physiologique, en 10 minutes. Les extraits préparés avec une solution de sel de 0,7 % se troublaient et prenaient un aspect laiteux par l'acide acétique y ajouté, mais la précipitation des nucléo-albumines ne se produisait qu'en y ajoutant un peu d'hydroxyde de potasse. Le poids du lobule frais découpé était de 8 gr., sec 2,6 gr., le poids du foie frais analysé était de 4,5 gr., sec 14,6 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines-globulines		Pb = 0,0032 gr.
»	» nucléo-albumines	Pb = 0,0051 »
»	» peptones	Pb = 0,0049 »
»	» nucléines	Pb = 0,0011 »
	Total	Pb = 0,0143 gr.

Donc le plomb se trouve emmagasiné surtout par les nucléo-albumines des cellules du foie et par la partie des albumines insoluble dans des solutions de sel. En outre, ce sont encore les globulines qui peuvent fixer une quantité assez considérable de plomb, notamment quand il s'agit d'une intoxication chronique (voyez les 2 dernières expèriences). Il faut pourtant considérer aussi que si la globuline contient tant de plomb, c'est parce que, pour précipiter les nucléo-albumines, nous nous sommes souvent servi d'acide acétique dans lequel la dissolution du plomb se fait facilement et encore cette précipitation ne fut pas très exacte dans les deux dernières expériences. Il est possible que le plomb est fixé légèrement aux tissus, et que la grande masse d'acide acétique dilué en sépare une partie des nucléo-albumines après un contact prolongé.

Pour l'emmagasinement du plomb par les nucléo-albumines il y en a deux hypothèses : la fixation par l'un ou par l'autre des deux composants. Le fait, que les peptones contiennent plus de plomb, n'explique rien, parce que l'action dissolvante de l'acide chlorhydrique chaud n'est point négligeable. Cette hypothèse s'appuie sur le fait, que les nucléines non digérées et bien lavées contiennent encore toujours du plomb, en quantité de un à

deux milligrammes. Si les nucléines ne jouaient aucun rôle dans la fixation du plomb, nous n'aurions dû en trouver que des traces dans les nucléines traitées par l'acide chlorhydrique chaud et par la pepsine.

ZINC.

C'est MICHAËLIS (46) qui a principalement étudié la question de l'absorption du zinc. Après introduction de celui-ci dans l'organisme, il en a trouvé de grandes quantités dans le foie, et en a révélé la présence dans la bile. D'après cet auteur, le zinc se comporte comme le cuivre, il est retenu par le foie et éliminé peu à peu par la bile.

LEHMANN (47) nous présente un cas très intéressant : un chien ayant consommé en une année 155 gr. de zinc, ne présenta pas de symptômes d'intoxication. Dans 200 gr. de son foie, LEHMANN a trouvé 0,02 gr. de zinc, et moins dans les autres organes.

Nous avons institué cinq expériences avec le zinc, mais nous ne pouvons rendre compte que de trois d'entr'elles; des erreurs étant malheureusement survenues au cours de deux analyses.

Nous avons recherché les quantités du zinc retenues, de la façon suivante :

Après avoir neutralisé le liquide oxydé par l'ammoniaque, le zinc fut précipité sous forme de sulfure par un courant de H_2S passant pendant 30 minutes. Un petit ballon fut rempli de ce liquide à peu près jusqu'au bouchon, puis mis à reposer en un endroit tiède pendant 12 heures. Nous avons ensuite recueilli le précipité sur un filtre, et celui-ci lavé à l'eau additionnée d'un peu de sulfure d'ammonium. Ce précipité contenait le sulfure de zinc et le sulfure de fer; il fut dissout par HCl, en chauffant ce liquide, après y avoir ajouté 1—2 grains de chlorate de potassium, jusqu'à coloration verdâtre du chlore se dégageant, le fer y contenu fut oxydé. Ensuite, en ajoutant de l'ammoniaque, le fer et les métaux ferreux, qui pouvaient s'y trouver, furent précipités, tandis que le zinc restait dissout dans l'excès d'ammoniaque. Au bout de 10 heures, nous filtrons ce liquide, rendu légèrement acide par l'acide acétique et en y faisant passer un courant de H_2S, le zinc est précipité sous forme de sulfure.

Ce sulfure de zinc pur fut redissout dans de l'acide chlorhydrique, en chauffant ce liquide dans un capsule de platine, le zinc en est précipité par de la soude. Le carbonate de zinc formé fut porté sur un filtre, lequel fut brûlé et réduit en cendres, on chauffe au rouge et le zinc peut être alors pesé sous forme de son oxyde (FRÉSÉNIUS, vol. I, p. 250—251).

Nos expériences sont les suivantes :



Expérience I.

Un lapin de 1250 gr. fut nourri pendant 4 semaines à l'avoine trempée dans une solution de 0,5 % d'acétate de zinc. Au jour de l'expérience, l'animal pesait 1190 gr. Le lavage s'accomplit très bien en 15 minutes, avec 200 c.c. de liqueur physiologique et après morphinisation préalable. Le poids du lobule frais découpé était de 6,8 gr., sec de 1,9 gr. Le poids du foie frais analysé était de 45 gr., sec de 12,57 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Zn = 0,0031 gr.
» » nucléo-albumines	Zn = 0,0011 »
» » peptones	Zn = néant
» » nucléines	Zn = 0,0006 »
Total	Zn = 0,0048 gr.

Expérience II.

Un lapin de 1200 gr., nourri du 23 août au 10 octobre d'avoine imbibée d'une solution de 0,5 % d'acétate de zinc, au jour de l'expérience, l'animal pesait 1098 gr. et présentait de l'anorexie. Le lavage se fit avec 150 c.c. de liqueur physiologique durant 10 minutes. Le poids du petit lobule frais découpé était de 6,5 gr., sec de 1,7 gr. ; le poids du foie frais analysé était de 41 gr., sec de 10.72 gr.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Zn = 0,0041 gr.
» » nucléo-albumines	Zn = 0,0012 »
» » peptones	Zn = 0,0011 »
» » nucléines	Zn = 0,0003 »
Total	Zn = 0,0067 gr.

Expérience III.

Un lapin de 1800 gr. recevait pendant 8 jours, journellement 20 c.c. d'une solution d'acétate de zinc à 1 %, à l'aide de la sonde stomacale. La totalité de l'acétate de zinc administré est 1,6 gr. L'animal n'a pas maigri, le lavage s'accomplit très bien in vivo. Le poids du petit lobule frais était de 8,5 gr., sec de 2,45 gr., la partie analysée du foie pesait fraîche 52 gr., celui de son résidu desséché 15,0 gr. La précipitation des nucléo-albumines ne réussit pas bien ; le précipité obtenu fut minime et difficile à séparer par filtration.

Résultat des analyses :

Dans les albumines + globulines	Zn = 0,0048 gr.
» » nucléo-albumines	Zn = 0,0032 »
» » peptones	Zn = 0,0033 »
» » nucléines	Zn = 0,0016 »
Total	Zn = 0,0016 gr.



Donc ce sont surtout les globulines et les nucléo-albumines des cellules du foie qui emmagasinent le zinc.

Dans notre troisième expérience, les peptones contiennent aussi des quantités plus importantes de zinc; il paraîtrait que lorsque le zinc est absorbé plus rapidement, les substances albuminoïdes insolubles entrent également en jeu pour fixer ce métal.

II. Emmagasinement du cuivre dans les diverses conditions physiologiques et pathologiques du foie.

Puisque l'emmagasinement des métaux, qui passent avec le sang de la veine porte à travers le foie, ne peut être expliquée que par la combinaison chimique existant entre les différentes substances albuminoïdes des cellules hépatiques et les métaux en question, il est compréhensible que ces cellules ne pourront pas toujours en toutes circonstances remplir cette fonction d'une façon identique. Nous savons fort bien que le résidu sec du foie d'un animal qui n'a pas mangé depuis longtemps, est plus petit que celui d'un animal qui a été bien nourri, ce qui est en rapport étroit avec la perte de ses substances albuminoïdes. Un foie qui de cette façon a subi une déperdition de matières, capables de fixer les métaux, n'est plus doué du même pouvoir de rétention vis-à-vis des poisons, qu'un foie d'animal normal. Toutefois, il est possible que l'emmagasinement des métaux ne dépende pas uniquement des quantités plus ou moins grandes des matières organiques que contient le foie, mais aussi de la mesure de sa fonction vitale et de l'intégrité de ses cellules. Un foie malade ne serait jamais capable d'emmagasiner la même quantité de poison, qu'un foie normal.

Une autre condition qui peut exercer une très grande influence, ainsi que l'a démontré ROGER par ses expériences relatives aux alcaloïdes; c'est la teneur du foie en glycogène, capable d'entrer en combinaison avec les divers poisons.

Nous avons à ce sujet institué diverses expériences.

Pour celles-ci nous avons choisi le *cuivre,* parce que la méthode électrolytique fournit une grande précision pour le dosage; d'autre part, c'est un procédé commode et facile.

Suivant nous, il y avait à faire la comparaison entre les foies riches en glycogène, et ceux plus ou moins dépourvus de cette substance. Donc, en choisissant des lapins soumis au jeûne, et d'autres dont le foie devenait graisseux, ou commençait à l'être par une intoxication phosphorée on pouvait les étudier au point de vue de leur pouvoir d'emmagasinement vis-à-vis du cuivre.



On a récemment prétendu, que dans les foies phosphorés, la graisse ne provenait pas de la décomposition des albumines, mais qu'elle y était amenée par d'autres organes (infiltration graisseuse). [LEBEDEFF (48).] Cette opinion paraît s'appuyer sur le fait, que les résidus secs des foies engraissés de la sorte, sont plus abondants que ceux des foies normaux. Mais ce qui est en contradiction avec cette théorie, c'est que cette dégénérescence graisseuse du foie, s'observe aussi chez des animaux soumis à un régime de jeûne; la quantité double de l'urée émise, indique aussi une destruction plus grande des albumines. Nous n'avons eu nullement l'intention de détruire par le phosphore les substances albuminoïdes des cellules hépatiques, mais tout simplement voulu affaiblir la fonction physiologique de celles-ci, et diminuer ainsi leur résistance.

Nous avons fait disparaître le glycogène du foie suivant la méthode de SIMON (49). Au début le lapin a été bien nourri, pendant 2 jours il n'a reçu que 100 c.c. de lait, le troisième jour il lui fut injecté dans l'intervalle d'un quart d'heure des doses de 0,0001 gr. de nitrate de strychnine jusqu'à ce qu'il fut pris de convulsions. L'animal fut maintenu en vie par la respiration artificielle, bien que pendant deux heures nous continuâmes à l'exciter, de manière à lui occasionner encore quelques attaques convulsives. De cette façon, beaucoup d'animaux succombèrent. Au bout de 24 heures, ces animaux qui restaient en vie furent soumis à nos expériences, pour que dans tous les cas une quantité égale de poison passât à travers le foie, et autant que possible pendant le même temps, nous avons déterminé des empoisonnements aigus. Nous nous sommes toujours servi de la même solution de tartrate double de cuivre et de soude, dont nous avions déjà étudié l'absorption.

Expérience I.

Un lapin de 2200 gr., n'ayant rien mangé depuis 24 heures, et dont par conséquent les intestins étaient presque vides. Nous jetons une ligature sur le jéjunum un peu avant son entrée dans le colon, et nous y injectons 10 c.c. de la solution de cuivre. Nous exprimons ensuite la vésicule biliaire, puis nous lions le canal cholédoque, à 11 h. 35' nous fermons la plaie du ventre, l'animal a vécu jusqu'à 1 h. de l'après-midi; à 3 h. 30' nous l'avons trouvé mort, le corps était encore chaud. Nous sectionnons le jéjunum et le vidons de son contenu, tout en lavant bien la muqueuse, puis nous recueillons ce contenu intestinal de même que l'eau de lavage. Nous lavons le foie de manière à le rendre exsangue, à l'aide de la canule introduite dans la veine porte, avec une solution de $NaCl + NaCO_3$ de 0,7 °/o. Nous avons ainsi trouvé, par la méthode électrolytique que nous avons décrite, les quantités suivantes de cuivre :

Dans le contenu intestinal + l'eau de lavage	Cu = 0,0230 gr.
» les parois de l'intestin	Cu = 0,0035 »
Total	Cu = 0,0265 gr.



La solution de 10 c.c. de cuivre contient	Cu = 0,0322 gr.
Quantité non absorbée	Cu = 0,0265 »
Quantité absorbée environ en 1 h. 30′	Cu = 0,0057 gr.
Quantité retenue par le foie	Cu = 0,0013 »
Ce qui répond à	23 %.

Le poids du foie lavé était de 110 gr., son résidu sec répondait à 20,12 gr.

Expérience II.

Un lapin de 1870 gr., normal. A 11 h. 10′ du matin, on lui administre per os 20 c.c. de la solution de cuivre, après avoir laissé jeûner l'animal pendant un jour. Un quart d'heure après, nous constatons une paralysie des extrémités, à 12 h. 30′ ; l'animal réagit encore aux excitations, mais faiblement. A 2 h. 15′ il est trouvé mort par le garçon de l'Institut. Le lapin est mort à 12 h. 45′. 60 c.c. de sang du foie lavé sont analysés à part. L'estomac et tout le contenu des intestins sont analysés ensemble avec l'eau de lavage, tandis que les parois de l'intestin et de l'estomac sont analysées à part. La solution du cuivre, dont nous nous servons dans cette circonstance, a été fraîchement préparée, et nous nous en sommes servi dans toutes nos expériences suivantes.

Quantité de Cu trouvée dans 20 c.c. de la solution du cuivre	Cu = 0,0895 gr.
Dans le contenu stomacal et intestinal	Cu = 0,0803 »
Dans le paroi de l'intestin et de l'estomac	Cu = 0,0029 »
Quantité absorbée dans une heure et demie	Cu = 0,0063 gr.
Quantité trouvée dans le foie rendu exsangue	Cu = 0,0015 gr. = 23,8 %.
Dans le sang du foie lavé	Cu = 0,0018 »

Le lavage du foie fut un peu difficile, pour ce il fut employé un litre de solution physiologique, pendant 28 minutes. Le poids du foie est de 110 gr., son résidu sec est de 20,5 gr.

Expérience III.

Un lapin de 2100 gr. reçoit depuis deux semaines journellement en dehors de l'avoine, des légumes frais et 6 gr. de dextrose. Il a augmenté de 290 gr., car avant son poids était de 1810 gr. A 10 h. 30′ du matin, il reçoit, à l'aide de la sonde stomacale, 20 c.c. de la solution du cuivre ; à midi nous fixons une canule dans la veine porte, sous anesthésie au chloroforme. Le lavage est complet au bout de 8 à 10 minutes, à l'aide d'une solution physiologique de 380 c.c.

Le poids du foie est de 70 gr., celui de son résidu est de 23,5 gr.

Quantité trouvée dans le foie Cu = 0,0021 gr.

Si nous admettons, en nous basant sur les deux expériences précédentes et sur celle qui va suivre, qu'au bout d'une heure et demie la quantité de cuivre absorbée est en moyenne 0,0058 gr., la quantité emmagasinée dans ce cas est de 36 %.

Expérience IV.

Un lapin pesant 2300 gr. a été soumis au même traitement que le lapin de l'expérience précédente. En deux semaines il a augmenté de 190 gr., au début il pesait 2110 gr. A 10 h. 33′ nous lui donnons une solution de cuivre de 20 c.c., la mort survient à 12 h. 10′. Nous lavons le foie immédiatement, ce qui réussit bien, à l'aide de 250 c.c. de la solution physiologique.

Le poids du foie est de 85 gr., son résidu sec pèse 28,5 gr.

Quantité trouvée dans le foie	Cu = 0,0022 gr.
» » » 20 c.c. de la solution du cuivre	Cu = 0,0895 »
» » » le contenu de l'intestin et de l'estomac	Cu = 0,0811 »
» » » le paroi de l'intestin et de l'estomac	Cu = 0,0032 »
Quantité absorbée	Cu = 0,0052 gr.

Le cuivre emmagasiné sur cette quantité est de 42,3 %.

Expérience V.

Un lapin pesant 2500 gr., bien nourri, ne mange rien pendant 2 jours, c'est-à-dire on ne lui donne que du lait. Le troisième jour nous lui injectons de la strychnine, d'après la méthode Simon. Après la 8e injection (0,0008 gr. de nitrate de strychnine) l'animal présente deux fortes crampes; nous continuons à l'exciter encore pendant deux heures, il présente fréquemment des crampes passagères. Le lendemain, à 10 h. 30′ du matin, nous lui donnons 20 c.c. de la solution de cuivre, à l'aide de la sonde stomacale. A 11 h. 30′ ses membres ne le soutiennent plus, les muscles du dos sont le siége de fortes convulsions ondulées et fibrillaires. (Est-ce l'effet du cuivre ou de la strychnine? En ne donnant que du cuivre, nous n'avons jamais observé ces symptômes.) La mort survient à 11 h. 40′, pendant la ligature de la veine porte. Le lavage se fait assez difficilement en une demi-heure, à l'aide de 700 c.c. de la solution physiologique. Le poids du foie est de 85 gr., celui du résidu sec de 21,5 gr.

Quantité absorbée en moyenne en 1 h. 30′	Cu = 0,0058 gr.
» trouvée dans le foie	Cu = 0,0016 gr. = 27,6 %.

Le contenu du foie en glycogène a été analysé, mais nous n'en avons trouvé que des traces.

Pour décéler la présence du glycogène, on doit employer une grande quantité de $HgI_2 + IK$, suivant la méthode de Külz-Pflüger, mais cela n'empeche pas d'isoler le cuivre.

Expérience VI.

Un lapin de 2700 gr., bien nourri, est débarassé de son glycogène de la manière indiquée ci-dessus, suivant le procédé de Simon. Il supporte trois fortes attaques et une quatriéme de moindre importance. Le lendemain, à 9 h. 30′ du matin on lui administre



per os 20 c.c. de la solution de cuivre. Nous observons des symptômes de convulsions ondulées et fibrillaires. A 10 h. 55′ nous lavons le foie, et pendant ce temps l'animal succombe. Le lavage est complet au bout de 15 minutes, à l'aide de 520 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie est de 87 gr., celui du résidu sec 23 gr.

Quantité moyenne absorbée en 1 h. 30′ Cu = 0,0058 gr.
» trouvée dans le foie Cu = 0,0018 gr. = 31 %.

Nous n'avons pas trouvé nécessaire de contrôler chaque fois les quantités de glycogène. Les expériences de SIMON méritent toute confiance à ce sujet et nous nous sommes contenté d'une analyse contrôle.

Expérience VII.

Un lapin de 3150 gr. reçoit à 10 h. 30′ du matin 0,02 gr. de phosphore par la sonde stomacale. Le phosphore est dissout dans l'huile et est émulsionné. Au bout de 72 heures (3 jours), à 10 h. 30′ du matin, nous lui donnons la dose de 20 c.c. de solution de cuivre, la mort survient à 11 h. 50′. Le foie est immédiatement et complètement lavé en 20 min., à l'aide de 600 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie à peine graisseux est de 95 gr., le résidu sec pèse 28,1 gr.

Quantité moyenne absorbée en 1 h. 30′ Cu = 0,0058 gr.
» trouvée dans le foie Cu = 0,0018 gr. = 31 %.
» » » 40 c.c. de sang
(du foie) Cu = 0,0028 gr.

Nous pensons donc qu'ici l'absorption de Cu par l'organisme a dépassé le chiffre de 0,0058 gr., ceci serait en rapport avec le poids assez élevé de l'animal, ce qui ne nous permettrait pas de conclure que le foie phosphoré emmagasine plus de cuivre que le foie ordinaire.

Expérience VIII.

Un lapin de 1850 gr. reçoit per os 0,008 gr. de phosphore dans une émulsion d'huile. Le troisième jour, à 9 h. du matin, nous lui donnons, per os également, 20 c.c. de la solution de cuivre; la mort survient à 10 h. 15′; le lavage du foie est terminé au bout de 25 minutes, à l'aide de 400 c.c. de solution physiologique. Le poids du foie graisseux est de 77 gr., celui du résidu sec 21,8 gr.

Dans 20 c.c. de solution de cuivre Cu = 0,0895 gr.
Quantité contenue dans l'estomac, l'intestin et leurs parois Cu = 0,0856 »

Quantité absorbée Cu = 0,0039 gr.

Quantité trouvée dans le foie Cu = 0,0008 = 20,5 %
» » » 35 c.c. de sang Cu = 0,0018.



Expérience IX.

Un lapin de 1850 gr. ne mange absolument rien pendant 9 jours, aujourd'hui il pése 1650 gr. A 11 h. 30' du matin il reçoit per os 20 c.c. de solution de cuivre, à 12 h. 30' paralysie des extrémités, hypothermie, les intestins sont remplis d'un liquide verdâtre, et sont anémiés. Le lavage du foie est terminé en 10 minutes, à l'aide de 300 c.c. de solution physiologique; l'animal meurt pendant le lavage, à 12 h. 48'. Le foie est très petit, il est gris-brunâtre, son poids est de 52 gr., celui de son résidu sec de 17,4 gr.

Dans 20 c.c. de la solution de cuivre	Cu = 0,0895 gr.
Quantité non absorbée	Cu = 0,0854 »
Quantité absorbée	Cu = 0,0041 gr

Trouvé dans le foie Cu = 0,0004 gr. = 9,75 %.

Expérience X.

Un lapin de 2300 gr. ne mange absolument rien depuis 10 jours, aujourd'hui il pèse 2050 gr. A 10 h. 15' du matin il reçoit per os 20 c.c. de la solution de cuivre; la mort survient à 11 h. 30'. Le lavage de foie réussit bien, en 20 minutes, à l'aide de 600 c.c. de solution physiologique. Le foie est petit, il est de couleur foncée, brun-grisâtre. Le poids du foie est de 58 gr., celui du résidu sec est de 18,9 gr.

Dans 20 c.c. de la solution de cuivre	Cu = 0,0895 gr.
Quantité non absorbée	Cu = 0,0850 »
Quantité absorbée	Cu = 0,0045 gr.
Trouvé dans le foie	Cu = 0,0006 gr. = 13,33 %
» » 35 c.c. de sang	Cu = 0,0014 »

Ce qui frappe à première vue dans ces expériences, c'est que chez les animaux soumis à l'inanition pendant 5 à 10 jours, le foie ne peut emmagasiner que 9,75 à 13,33 % du cuivre, qui traversait ce viscère. Chez les animaux au contraire qui ont été abondamment nourris, les foies surchargés au maximum de glycogène en retiennent 36 à 46,3 %. Ces résultats devaient être prévus en se basant sur les expériences relatives à la localisation des métaux, et dont nous avons parlé dans notre première partie. Nous avons, en effet, trouvé que les métaux se laissent fixer par les différentes substances albuminoïdes des cellules hépatiques, et ces substances albuminoïdes se trouvent en quantité différente dans les cellules du foie chez les animaux bien nourris et chez les animaux mal nourris. C'est ce qui nous explique, pourquoi les animaux bien nourris sont plus résistants aux empoisonnements. Slowtzoff (23) partage entièrement cette manière de voir, lorsqu'il parle de l'ouvrage de N. Umikoff, lequel établit par des chiffres, de combien les différentes substances albuminoïdes sont supérieures en quantité chez les animaux richement nourris que chez ceux soumis à l'inanition. Roger (16) attribue au glycogène, pour ce qui concerne

l'emmagasinement des poisons, un rôle important, opinion qui n'est pas partagée par SLOWTZOFF.

A ce sujet nous avons institué deux expériences :

Deux lapins bien nourris sont soumis au traitement à la strychnine, qui doit éliminer leur glycogène. Leur foie n'a à peine un peu moins retenu le poison, que le foie d'un animal bien nourri, mais riche en glycogène (voyez tableau). Mais la cause de cette différence peut aussi être due à l'effet de la strychnine (oxydation), ainsi qu'à l'effet du jeûne qui a duré deux jours, ayant également amené une déperdition de substances albuminoïdes.

Afin de faciliter un coup d'œil d'ensemble, en ce qui concerne nos résultats, nous joignons ici le tableau suivant :

CONDITION DU FOIE	Quantité de cuivre retenu évaluée en gr.	Relation entre le cuivre retenu et importé en pourcent	Résidu sec du foie en gr.	Poids de l'animal en gr.
Foie d'un lapin normal.	0,0013	23	20,1	2200
» » » »	0,0015	23,8	20,5	1870
Foie bien nourri, riche en glycogène . .	0,0021	36,0	23,5	2100
» » » » » » . .	0,0022	42,3	28,5	2300
Foie bien nourri, exempt de glycogène .	0,0016	27,0	21,5	2500
» » » » » » .	0,0018	31,0	23	2700
Foie graisseux phosphoré	0,0018	31,0	28,1	3150
» » »	0,0008	20,5	20,5	1850
Foie d'un lapin soumis à l'inanition . .	0,0004	9,75	17,4	1650
» » » » » » . .	0,0006	13,33	18,5	2050

Nous avons parmi nos expériences deux cas d'empoisonnement par le phosphore. Dans le premier cas nous avons trouvé à peine une dégénérescence graisseuse du foie, lequel d'ailleurs a bien résisté à l'action du cuivre (Expér. VII). L'autre cas était plus caractéristique (Expér. VIII), où le foie était atteint de dégénérescence graisseuse dans une forte proportion.

Nous trouvons rationnel, qu'à mesure que disparaissent des cellules hépatiques, les substances albuminoïdes (dégénérescence graisseuse), le pouvoir d'emmagasinement du foie vis-à-vis des métaux soit diminué.

Les foies des lapins soumis à l'inanition, sont les plus pauvres en matières albuminoïdes, et c'est pour cette raison qu'on trouve ici le plus faible pouvoir d'emmagasinement. Le glycogène ne joue aucun rôle spécial à ce sujet, et la raison pour laquelle ces sortes de foie ont retenu les plus grandes quantités de cuivre, ne doit être attribuée



qu'à la circonstance, que la richesse du foie en glycogène et en albuminoïde marchent toujours de pair.

Une autre chose qui ressort de l'inspection de ce tableau, c'est que, *le pouvoir d'emmagasinement des métaux par le foie est en raison directe de la quantité du résidu sec fourni par le foie.*

DEUXIÈME PARTIE.

Sur le pouvoir d'emmagasinement du foie vis-à-vis des alcaloïdes.

Nous savons déjà depuis longtemps, que les doses de curare, pour être mortelles doivent être beaucoup plus fortes, quand ce poison est administré per os que lorsqu'il est donné en injection hypodermique ou intraveineuse (50). Pour expliquer ce fait, L. Hermann émet la théorie que, l'intensité d'action d'un poison ne dépend pas de la quantité totale de ce poison renfermée dans l'organisme, mais seulement de la quantité circulant dans le sang. Suivant cet auteur l'absorption de la curarine par la muqueuse gastro-intestinale ne se fait que très lentement, tandis que son élimination est si prompte, que la quantité circulant dans le sang est minime, même dans les cas, où on administre de fortes doses per os.

K. Sauer (51) a démontré que la curarine n'est pas retenue par le foie. Si on injecte, en effet, ce poison dans la veine porte, la dose mortelle n'en est pas plus petite que si on l'injecte dans une autre veine. Pour expliquer l'action plus faible du curare administré per os, Sauer se rallie à l'opinion de Zuntz; ce dernier prétend qu'une partie de ce poison se décompose dans l'estomac. Cela serait en rapport avec le fait qu'en administration rectale le curare développe une action plus intense que lorsqu'il est donné par l'estomac.

En 1873, Héger (52) fut le premier qui fit connaître, que les alcaloïdes végétaux sont retenus par le foie, mais il ne s'est pas occupé plus amplement de cette question, c'est à Schiff (53) que revient ce mérite. Il a de concert avec son élève Lautenbach publié des choses remarquables sur cette nouvelle fonction du foie, c'est-à-dire l'emmagasinement des poisons.

Schiff et Lautenbach se sont servis dans leurs expériences de nicotine et de coniine. Ils ont établi le fait suivant : une goutte de nicotine administrée en injection intra-artérielle tue un grand chien en l'espace d'une minute; tandis que la même quantité injectée dans une veine intestinale détermine une intoxication passagère ; l'animal revenant à l'état normal au bout de 15 minutes à une heure. Deux gouttes en injection intraveineuse (veine mésentérique) ne tuent pas le chien. En mélangeant la pulpe

hépatique fraîche à la nicotine, le liquide exprimé ensuite ne se montre pas toxique; de même, après l'extirpation du foie, la dose mortelle minimale de nicotine devient plus petite pour chaque animal. L'hyosciamine, la cicutine, le venin de cobra et la coniine, se comportent, d'après LAUTENBACH, d'une façon analogue, tandis que l'atropine (et non l'hyosciamine ?), la curarine et l'hydrocyanate ne peuvent être détruits par le foie. HÉGER (54), en 1877, avait démontré à l'aide de foies transfusés de sang, que le foie retient 25 à 50 % des alcaloïdes végétaux, tandis que dans les mêmes circonstances les poumons ne retiennent presque rien. Les muscles retiennent des quantités assez considérables, mais inférieures à celles du foie.

Le même résultat a été obtenu aussi par V. JACQUES (55), qui a de plus démontré par le kymographe, que pour obtenir une action vasomotrice, il fallait injecter, dans la veine mésentérique, une dose plus grande d'un certain alcaloïde, que dans une autre veine, la veine jugulaire, par exemple.

S. JUSSEWITSCH (56) fait une critique très sévère des travaux de HÉGER et de JACQUES. Nous partageons pleinement sa manière de voir, mettant en doute les résultats des expériences faites par HÉGER. Celui-ci a opéré sur des foies transfusés et lavés au sang. Comme HÉGER le mentionne lui-même, cette transfusion était tellement imparfaite, qu'à la fin le liquide ne coulait plus que goutte à goutte à travers le foie *gonflé* et *œdématié*. Il est par conséquent évident, que de grands obstacles apportés à la circulation du sang et des thromboses ont été cause que 25 à 50 % des alcaloïdes transfusés ont été emmagasinés.

HÉGER s'est servi également de sang pour le lavage en quantité insuffisante d'abord, et n'offrant ensuite aucune garantie pour éliminer du foie, le sang contenant le poison. La solution physiologique convient bien mieux pour effectuer ce lavage, en effet, on peut d'abord observer la décoloration graduelle du liquide qui s'écoule, et puis on peut l'employer en quantité aussi grande qu'on le désire. C'est ce dernier détail, d'ailleurs, qui a fait naître en notre esprit, le doute à l'endroit d'une expérience de HÉGER, dans celle-ci, cet auteur venant à manquer de sang de lavage, le remplace par une solution de soude, et comme résultat final, il ne trouve point d'alcaloïde emmagasiné dans le foie.

JUSSEWITCH a tâché d'infirmer les expériences de HÉGER et JACQUES. Il administre à des lapins, en injection hypodermique, des doses mortelles d'atropine et de morphine. Au bout de 6 à 7 heures, il fixe dans un carotide et dans une jugulaire, une canule, puis laisse succomber l'animal à une

forte hémorragie carotidienne; ce sang devant faire l'objet d'une analyse spéciale. Au moment où le sang ne s'écoulait plus qu'à peine de la carotide, il faisait passer par la jugulaire de la liqueur physiologique chaude, et cela jusqu'à ce que celle-ci s'écoulant par la carotide, fut entièrement décolorée. De cette façon il a toujours obtenu dans le sérum sanguin une quantité relativement considérable de poison; les globules en renfermaient moins. Les organes, rendus exsangues, entre autres le foie, étaient exempts de poison; tandis qu'en faisant l'analyse de ces mêmes organes, mais non débarassés de leur sang, ceux-ci présentaient une certaine quantité du poison alcaloïdique proportionnelle à leur quantité de sang respective, se classant dans l'ordre suivant: le cœur et les poumons, le foie, la rate, le rein.

Claude Bernard, par une expérience fort intéressante, a démontré que les poisons disparaissent vite du sang. Il prend deux chiens, et met la carotide de l'un en communication avec la jugulaire de l'autre. Après avoir laissé couler un peu de sang, il empoisonne l'un des chiens à la strychnine, et l'animal qui est indemne, reçoit le sang de celui qui est empoisonné. Le chien qui reçoit ainsi le sang de l'empoisonné ne présente pas de symptômes d'intoxication. Il en est de même de la grenouille, qui, placée dans le sang d'animaux strychnisés, reste normale.

A ce propos de teneur du sang en substances toxiques, signalons les expériences très intéressantes exécutées au laboratoire de Pharmacodynamie du professeur J. F. Heymans, à Gand. Ces expériences prouvent que les poisons, une fois qu'ils sont entrés dans la circulation, quittent aussitôt le sang, pour se fixer aux tissus voisins; c'est ainsi qu'un lapin qui a reçu 8 à 10 fois la dose mortelle d'un poison déterminé, présente déjà au bout de 10 minutes un sang totalement dépourvu du composé toxique (1).

G. H. Roger (60) confirme par ses expériences, les opinions émises par Héger. Ses expériences ont porté sur la grenouille, le cobaye et le lapin, se servant le plus souvent de la nicotine comme composé toxique. Il a observé que la grenouille, à laquelle on a extirpé le foie, est beaucoup moins résistante que l'animal sain, la grenouille normale supporte une dose de 25 milligr. par kilogramme, tandis que celle dont le foie est enlevé, succombe à la dose de 17,8 milligr. par kilogramme. Une solution de nicotine, mélangée à la pulpe hépatique et filtrée, est beaucoup moins toxique que la solution pure de nicotine et de même concentration.

(1) Decroly et Ronsse : Tome III et IV; Heymans et Masoin : Tome III et VIII; Morishima : Tome VII; Masoin : Tome XI. Archives internationales de Pharmacodyn. et de Thérapie.



ROGER a attiré notre attention sur un fait assez curieux, signalé du reste déjà par SCHIFF. En liant les veines rénales, ce qui amène l'hyperhémie des organes abdominaux, l'effet nocif du poison se trouve exalté, parce que en raison de l'excès de sang dans le foie, l'activité physiologique de ses cellules se trouve diminuée.

Cet auteur obtint les mêmes résultats, chez le lapin et le chien, en liant la veine porte.

ROGER met en doute l'opinion selon laquelle les alcaloïdes administrés per os ont une action toxique moindre, en raison de leur absorption plus lente. Selon lui, la cause en serait due au foie, qui en emmagasine ou en détruit la majeure partie. Outre la nicotine, il fait encore des expériences avec d'autres poisons, par exemple la quinine, la morphine, l'atropine, l'hyosciamine, la strychnine, la vératrine, la cicutine, la curarine, et comme résultat final, il dit, *que le foie emmagasine environ la moitié de la quantité des alcaloïdes qui le traversent.*

Etant donné, que le foie est capable d'emmagasiner aussi d'autres poisons organiques (produits bactériens, ptomaïnes, etc.), à quoi le foie doit-il ce pouvoir?

D'après ROGER il serait dû au glycogène.

DE L'ARBRE (58) fait jouer aux acides biliaires, un rôle vis-à-vis des alcaloïdes, ces acides à leur tour ralentiraient l'absorption des alcaloïdes par l'intestin, mais ne l'empêcheraient pas. La sécrétion de ces acides biliaires à leur tour seraient en rapport direct avec la richesse des cellules hépatiques en glycogène E. ANTHEN (57).

IPSEN (59), en se basant sur ses expériences relatives à la strychnine, nie le pouvoir d'emmagasinement du foie. Il prétend, que c'est le sang que contient cet organe qui fixe le poison. Toutefois, on peut reprocher à IPSEN de n'avoir jamais, au cours de ses expériences, lavé les organes de manière à les rendre exsangues, avant de les soumettre à l'analyse.

Comme réponse à ces expériences, ROGER (60) empoisonne des cobayes à la strychnine. Quand ceux-ci sont près de succomber, il les saigne totalement, ce sang recueilli, soit en nature, soit en extrait aqueux, soit traité par la méthode de DRAGENDORFF, n'a jamais présenté assez de strychnine pour exercer un effet sur la grenouille. Au contraire, des extraits de foie, de muscles, de reins, se montrèrent très toxiques. Le pouvoir d'emmagasinement du foie, d'après ROGER, serait à celui des reins comme 3 : 2, et à celui des muscles comme 11 : 1.

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte par ce qui précède, cette question



d'emmagasinement des alcaloïdes a déjà fait l'objet de nombreuses études. C'est pourquoi, de notre côté, nous n'avons pu que recommencer certaines expériences, et étudier quelques points douteux. Tout d'abord nous avons voulu vérifier si vraiment la dose mortelle est plus petite injectée dans la veine porte, que dans une autre veine.

Expérience I.

Nous prenons deux grenouilles (rana esculenta) à peu près du même poids (112 et 130 gr.). Dans la veine abdominale de l'une (ramenant le sang au foie) et dans une veine cutanée de l'autre, nous injectons une seringue de Pravaz d'une solution de nitrate de strychnine (0,0005 gr.) par dixième de seringue ($^{1}/_{10}$ = 0,00005 gr.).

Grenouille (112 gr.) empoisonnée par le foie :

11 h. 48', 0,00005 gr.
11 h. 56', réflexes normaux.
12 h. 10', réflexes à peine diminués.
12 h. 11', 0,00005 gr.
12 h. 21', réflexes à peine diminués.
12 h. 23', 0,00005 gr.
12 h. 32', réflexes accentués.
12 h. 33', 0,00010 gr.
1 h. 06', convulsions et cris.
1 h. 11', 0,00005 gr.
1 h. 20', tétanos.

Dose provoquant le tétanos par 100 gr. d'animal = 0,00026 gr.

Grenouille (130 gr.) empoisonnée par la veine cutanée :

11 h. 55', 0,00005 gr.
12 h. 10', réflexes fortement diminués.
12 h. 18', 0,00005 gr.
12 h. 25', au moindre attouchement, elle réagit fortement.
12 h. 40', convulsions et cris.
12 h. 46', 0,00002 gr. Au début de l'injection fort tétanos, celui-ci se reproduit en soufflant dessus.

Dose provoquant le tétanos par 100 gr. d'animal = 0,00012 gr.

Au lieu de continuer à administrer la strychnine en doses fractionnées, nous l'avons donnée en une seule dose, mais très lentement. De cette façon encore l'intoxication fut moins intense, quand le poison passait d'abord par le foie.

Expérience II.

Une grenouille de 95 gr., reçoit en 35 minutes par la veine abdominale 0,00018 gr. de nitrate de strychnine; pendant l'injection des dernieres gouttes, il apparait un tétanos fort accentué.

Expérience III.

Une grenouille de 110 gr. reçoit en 30 minutes par la veine abdominale 0,00018 gr. de nitrate de strychnine. A la 32e minute, l'animal est pris de tétanos.

Expérience IV.

Une grenouille de 112 gr. reçoit en 22 minutes par la veine abdominale 0,00015 gr. En injectant la dernière goutte, l'animal est pris d'un tétanos violent et qui se répète.



Expérience V.

Une grenouille de 95 gr. reçoit pendant 10 minutes, dans la veine abdominale, 0,0001 gr. de nitrate de strychnine. Au moment d'introduire la dernière goutte, l'animal présente un tétanos très violent, et qui se répète.

Expérience VI.

Une grenouille de 99 gr. reçoit pendant 15 minutes, par la veine cutanée principale, 0,00008 gr. de nitrate de strychnine. A la 15e minute l'animal présente un tétanos violent.

Expérience VII.

Une grenouille de 110 gr. reçoit pendant 20 minutes, par la veine cutanée, 0,00009 gr. de nitrate de strychnine. A la 20e minute, elle présente un fort tétanos, qui se répète.

Expérience VIII.

Une grenouille de 98 gr. reçoit pendant 28 minutes, par la veine cutanée, 0,00009 gr. de nitrate de strychnine. En introduisant la dernière goutte, l'animal présente un tétanos violent

Ces expériences nous fournissent la certitude que la dose de strychnine provoquant le tétanos est beaucoup plus grande quand nous l'introduisons dans la circulation hépatique. Nous voyons également que l'emmagasinement du poison par le foie, diminue au fur et à mesure qu'augmente la vitesse de l'injection; tellement, que quand nous donnons le poison à des grenouilles de même poids, tantôt plus vite à travers le foie, et tantôt plus lentement par la veine cutanée, les doses tétanisantes sont presque les mêmes (voir expériences V et VIII). On peut même établir artificiellement un rapport contraire. *Si nous donnons avec une lenteur uniforme la dose tétanisante passant à travers le foie, celle-ci est juste le double, que si nous l'introduisons dans le sang en évitant le foie.* (Expérience II et VI.)

Mais puisque le but de ce travail est de démontrer chimiquement le poison emmagasiné par le foie au point de vue qualitatif et quantitatif, nous avons abandonné les expériences ayant en vue les modifications de la dose mortelle. Nous avons eu comme objectif les expériences de JUSSEWITCH, IPSEN et ROGER (voir plus haut), qui arrivent à des conclusions contradictoires.

A cet effet nous nous sommes servi le plus souvent de strychnine, afin que la constatation de la présence du poison, soit la plus facile non seulement par la voie chimique, mais aussi physiologique; d'autre part nous avons employé aussi la quinine et l'atropine. Nous avons d'abord institué des expériences de transfusion avec des foies frais de lapin.

En voici deux exemples :



Expérience IX.

Le foie d'un lapin de 2200 gr. est lavé et débarassé de son sang, pendant que l'animal est encore à peu près en vie, puis il est enlevé à 11 h. 15′ du matin et placé dans l'appareil. Le sang défibriné de ce même animal, dilué à la liqueur physiologique et additionné de 0,1 gr. de nitrate de strychnine, est transfusé pendant une heure à travers le foie à une température de 35°C. Si nous ne dépassons pas les 35°, la transfusion se prolonge pendant deux heures.

A 12 h. 15′, lavage à l'aide d'une solution physiologique un peu alcaline (ce qui réussit facilement). Le foie ne se gonfle qu'un peu et ne prend pas l'aspect œdémateux; cette turgescence disparaît dès que nous cessons la transfusion. Le foie, après avoir été haché, est soumis à l'extraction d'après le procédé STASS-OTTO, seulement nous avons employé, au lieu d'éther, le chloroforme, dans lequel se dissout bien mieux la strychnine.

Nous avons trouvé 0,0083 gr. de strychnine.

Expérience X.

Le foie d'un lapin de 1850 gr. est soumis à une transfusion d'après la méthode ci-dessus pendant une heure et demie. 250 c.c, de sang dilué, défibriné, contiennent 0,05 gr. de nitrate de strychnine.

A 12 h. 40′, la transfusion est términée, et le lavage commence. Il réussit bien. Un petit lobe du foie est œdémateux; nous le lions et l'extirpons.

Le reste étant analysé contient 0,0067 gr. de strychnine cristallisée, et donne toutes les réactions de la strychnine.

Aux résultats de ces deux expériences, il n'y a qu'une seule objection à faire, c'est que la transfusion n'a pas été exécutée pendant que l'animal était encore en vie, et pour cette raison elle n'est peut-être pas parfaite. Les expériences faites sur des animaux vivants sont beaucoup plus probantes, parce qu'alors le foie peut développer complétement son action vis-à-vis du poison. Le lavage est la seule condition, qui peut être considérée comme artificielle, et qui du reste est toujours effectué un peu avant la mort, pendant que le cœur fonctionne encore assez bien. Il est cependant douteux, que pendant la durée d'une courte intoxication strychnique, il pénètre assez de poison dans le foie, pour que la partie emmagasinée puisse être démontrée chimiquement. Cependant les expériences d'IPSEN semblent le faire admettre.

Quoiqu'il en soit, nous considérons que si l'on parvient à démontrer la présence de l'alcaloïde dans le foie débarassé de sang et lavé, il ne peut plus y avoir de doute que le poison ait été emmagasiné dans ce viscère.

Suivent ici les expériences y relatives :

Expérience XI.

Lapin de 2 kilogr. Trachéotomie pour respiration artificielle. Après laparotomie, il lui est injecté dans le jéjunum 40 c.c. d'une solution de nitrate de strychnine renfermant 0,40 gr. de cet alcaloïde. Une minute après, l'animal est pris d'une violente



crise tétanique, durant une minute. La respiration artificielle nous permet de maintenir l'animal en vie pendant 3 minutes, ce qui fait une survie de 5 minutes. Nous étalons alors le foie en sectionnant la veine hépatique; nous obtenons ainsi 25 c.c. de sang, pendant que le cœur bat encore. Celui-ci s'arrête pendant cette saignée. Nous fixons ensuite une canule dans la veine porte et pendant 15 minutes nous lavons le foie à l'aide d'une solution de NaCl. Un état œdémateux du foie ne s'est pas montré, le lavage est parfait. Nous analysons séparément le sang et le foie, dont le poids est de 82 gr.

Ce procédé est absolument calqué sur celui d'IPSEN. Pour l'extraction nous nous sommes servi de chloroforme chimiquement pur. Nous avons déterminé l'évaporation de celui-ci en le laissant couler goutte à goutte dans une capsule chauffée à 50° au bain-marie, de manière que la goutte qui tombait fut évaporée tandis que tombait la seconde. Il faut soigneusement pendant cette manipulation, éviter l'ébulition du chloroforme, pouvant amener la projection au dehors d'une partie de la strychnine.

Pour l'évaporation des extraits alcooliques, nous avons employé des récipients suffisamment grands, et remplis à moitié, maintenus à une température inférieure à celle du point d'ébulition de l'alcool. Ensuite nous avons dirigé un courant d'air entraînant les vapeurs alcooliques, et empêchant leur condensation sur les bords du vase.

L'alcaloïde laissé par évaporation a été soumis à un lavage, pour la partie provenant du sang, et à deux lavages pour la partie provenant du foie. Ce qui en dernière analyse nous a fourni une matière cristalline.

Strychnine contenue dans le sang (25 c.c.) = 0,0036 gr.
» » » le foie (82 gr.) = 0,0014 gr.

La strychnine extraite du sang est entièrement pure, formant de belles aiguilles rombiques, la strychnine extraite du foie est également cristalline, blanche; de petits points jaunes, s'attachant par ci par là aux cristaux, ne peuvent être découverts qu'à la loupe. Tous les deux donnent les réactions de la strychnine, surtout une fort jolie réaction avec de l'acide sulfurique concentré et le bichromate de potassium.

Une souris blanche meurt au bout de 10 minutes en tétanos, en lui administrant de la strychnine provenant du foie. Une grenouille de 42 gr. présente une violente attaque de tétanos par l'eau qui a servi à rincer le récipient.

Cette expérience ayant été faite dans des conditions de précision et d'exactitude plus que suffisantes. Nous en concluons donc : *Que le foie emmagasine une partie assez importante de la strychnine qui le traverse, alors qu'elle est mêlée au sang et administrée per os. De plus, le poison s'y trouve fixé d'une façon assez stable, pour qu'il ne puisse en être éliminé par simple lavage.*



Expérience XII.

Un lapin de 1550 gr. reçoit en injection directe dans le bout inférieur du duodénum 0,50 gr. de sulfate d'atropine en solution aqueuse.

A 11 h. 15' nous commençons le lavage du foie, qui est complètement terminé en 10 minutes, avec 400 c.c. de solution physiologique. Le foie n'est pas œdémateux, son poids est de 89 gr. Avant le lavage nous récoltons par saignée de la veine hépatique et de la veine cave 45 c.c. de sang, dans lequel peut se trouver aussi un peu de liquide de lavage.

Pour l'extraction nous avons eu recours au même procédé que pour l'expérience précédente. Il n'y a que pour l'atropine provenant du sang que nous avons obtenu la forme cristalline, pour l'atropine provenant du foie, malgré de nombreuses manipulations, nous n'avons pu l'obtenir qu'à l'état syrupeux amorphe, mais blanche et pure.

Atropine provenant du sang (environ 30 c.c.) = 0,0035 gr.
» » » foie (89 gr.) = 0,0025 gr.

Ces deux substances donnent fort bien la réaction de VITALI, la quantité provenant du sang étant plus importante, donne aussi la réaction rappelant l'odeur de la *spirea ulmaria*. La partie insignifiante de l'atropine provenant du foie dilate fortement la pupille d'un chat.

Le foie se conduit donc de la même façon vis-à-vis de l'atropine, que vis-à-vis de la strychnine, c'est-à-dire qu'il possède également pour cette substance un pouvoir d'emmagasinement.

Expérience XIII.

Un lapin de 1550 gr. reçoit pendant 7 jours, par la sonde stomacale, 0,50 gr. de chlorhydrate de quinine en solution aqueuse. Il a reçu en tout 3,5 gr. Aujourd'hui il pèse 1500 gr., son appétit est bon, hier il a reçu pour la dernière fois de la quinine.

Nous commençons à laver le foie sous anesthésie au chloroforme, ce qui réussit parfaitement en 10 minutes, avec 300 c.c. de liqueur physiologique. La quantité totale de sang recueillie est de 22 c.c. Le poids du foie lavé = 72 gr.

Pour l'extraction de la quinine, nous avons procédé comme pour la strychnine et l'atropine. La partie provenant du sang est sirupeuse et présente une saveur amère. La réaction avec I + IK est faible. La fluorescence obtenue avec H_2SO_4 est douteuse, ne présentant pas la coloration verte *thalléoquinique*.

Du foie, pesant 72 gr., nous avons obtenu 0,0035 gr. d'une masse blanc-jaunâtre, vitreuse, cristallisant par endroits. Nous en dissolvons la moitié dans 5 c.c. d'eau; cette solution additionnée d'une goutte d'acide sulfurique dilué, devient fluorescente et bleuâtre, et avec l'eau chlorée et l'ammoniaque, elle présente assez bien le vert *thalléoquinique*.



Le foie donc emmagasine la quinine, et celle-ci peut encore y être décélée, alors qu'on ne peut le constater dans le sang.

Comme conclusions de ces expériences, nous ne croyons pas pouvoir infirmer la théorie d'IPSEN, qui prétend, que la quantité d'alcaloïde qu'emmagasinent les divers organes ne dépend pas de ceux-ci, mais bien de leur teneur en sang. Quant à l'objection qu'on pourrait nous faire, que le lavage du foie est imparfait, et que la quantité d'alcaloïde trouvée provient encore du sang restant dans les capillaires du foie; nous répondrions, que les quantités trouvées dans le foie et dans le sang étant à peu près les mêmes, il faudrait alors que le foie contint encore beaucoup de sang, assez toutefois pour que l'œil puisse en reconnaître la présence, ce qui est impossible; après lavage le foie présentant une coloration jaune pâle uniforme.

• En ce qui concerne les expériences de ROGER, faisant jouer au glycogène le rôle prépondérant pour la rétention des alcaloïdes, nous ne saurions les regarder comme décisives.

Les expériences qui suivent, tendent à établir le contraire.

Expérience XIV.

Un lapin de 2200 gr. ne reçoit aucun aliment pendant 11 jours, aujourd'hui il pèse 1800 gr. A 10 h 38' du matin, nous introduisons dans le duodénum 0,50 gr. de sulfate d'atropine. A 11 h. 25', nous lavons le foie pendant que l'animal est encore en vie ce qui réussit très bien en 5 minutes avec 250 c.c. de solution physiologique. Le foie pèse 45 gr.

Celui-ci étant soumis au procédé de STASS-OTTO, donne après double nettoyage un résidu blanc pur, résineux; *il pèse 0,0021 gr. et donne toutes les réactions de l'atropine.*

Expérience XV.

Un lapin de 1560 gr. ne reçoit aucun aliment pendant 2 jours. Le troisième jour, le matin, nous lui donnons de la strychnine et le maintenons pendant une heure et demie dans des convulsions. L'après-midi le lapin est normal. Le lendemain, à 10 h. 15' du matin, nous lui administrons 0,5 gr. de sulfate d'atropine dans le duodénum. A 10 h. 45' nous lavons le sang du foie suivant la méthode connue, ce qui réussit parfaitement en 8 minutes avec 300 c.c. de liqueur physiologique. Le poids du foie est de 65 gr.

L'atropine obtenue est pâle jaunâtre, vitreuse, pesant 0,0023 gr. Elle donne bien la réaction de VITALI, *et dilate la pupille.*

On peut admettre dans ces deux cas, que le foie est à peu près exempt de glycogène, ce qui ne l'a point empêché d'exercer sa fonction d'emmagasinement.

De cela nous concluons contrairement à ROGER, que le glycogène ne possède aucune influence sur le pouvoir d'emmagasinement du foie.

Il nous semble plus vraisemblable d'admettre, que la fixation des

alcaloïdes par le foie se fait par les nucléines et les nucléo-albumines, comme pour les poisons métalliques.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la manière de réagir des substances albuminoïdes des cellules hépatiques vis-à-vis des alcaloïdes.

A cet effet, nous avons choisi un foie de porc à l'état frais, nous l'avons débarassé du sang qu'il contenait en le lavant à l'aide de plusieurs litres de liqueur physiologique, additionnée d'un peu de soude. La durée de ce lavage est de deux heures environ, nous l'avons ensuite haché, et nous avons soumis cette pulpe hépatique à la liqueur physiologique, ainsi que cela est décrit dans la première partie de ce mémoire. Après avoir recueilli ce liquide d'extraction, nous en avons, d'après la méthode de Wolridge, séparé les nucléo-albumines, à l'acide acétique, puis nous avons filtré, les nucléo-albumines restant sur le filtre.

Ce liquide filtré est de couleur jaune intense; il contient un peu d'albumine native et assez bien de globulines. Nous avons ensuite soumis la pulpe hépatique à une digestion artificielle pendant 48 heures, puis nous avons filtré, ce qui restait sur le filtre se composait de nucléines. Celles-ci furent lavées, puis dissoutes dans une solution de potasse caustique et afin d'en enlever les impuretés, nous filtrons sur un linge fin. Enfin nous précipitons les nucléines par l'acide acétique que nous recueillons sur un filtre et que nous lavons soigneusement pour éliminer l'acide acétique.

Nous avons ainsi les trois parties constituantes : les albumines + globulines, les nucléo-albumines et les nucléines, que nous soumettons à l'analyse.

1° Analyse des albumines + globulines. — Nous prenons 1000 gr. de nucléo-albumine, c'est-à-dire le liquide jaune filtré; le 22 mai, à 4 heures de l'après-midi, nous y ajoutons 0,001 gr. de nitrate de strychnine après neutralisation; le 23 mai, à 4 heures de l'après-midi, nous faisons bouillir cette solution, ce qui a pour résultat de précipiter les albumines + globulines. Ce précipité analysé d'après la méthode Stass-Otto, ne contient même pas de traces de strychnine, la partie filtrée, évaporée et extraite nous fournit un résidu donnant très nettement la réaction à l'I + IK, il est très amer et occasionne le tétanos chez la grenouille.

Les autres 1000 gr. de la substance filtrée des albumines-globulines sont additionnés de 0,10 gr. de nitrate de strychnine et reposent pendant 24 heures. Après ébulition, nous les examinons comme ci-dessus. Les albumines et les globulines coagulées ne contiennent point d'alcaloïdes.

2° Analyse des nucléo-albumines. — 1000 gr. de l'extrait des cellules



hépatiques à la solution physiologique dont les nucléo-albumines n'ont pas été séparées, sont additionnés le 22 mai à 4 heures de l'après-midi de 0,002 gr. de nitrate de strychnine. Le 23 mai à 4 heures de l'après-midi, les nucléo-albumines en sont précipitées à l'aide d'acide acétique, recueillies par filtration. Soumises à l'analyse, nous n'y trouvons pas la strychnine, mais celle-ci est décélée dans le liquide filtré. Nous mélangeons une grande partie des nucléo-albumines déjà séparées et lavées avec une solution aqueuse de 100 c.c., renfermant 0,002 gr. de strychnine pure, et laissons reposer le tout pendant 24 heures. Nous les filtrons après, les lavant bien sur le filtre. Les nucléo-albumines analysées ne présentent que des traces de strychnine. Quant au liquide filtré, nous parvenons à en isoler 0,0012 gr. de strychnine pure cristallisée.

3° ANALYSE DES NUCLÉINES. — Celles-ci provenant de la partie non digérée, de la digestion artificielle de 48 heures, forment 279 gr.

Nous versons pendant 24 heures quatre fois de suite 100 gr. d'une solution aqueuse renfermant 0,002 gr. de strychnine pure. Après égouttement, nous lavons soigneusement à l'eau. Le liquide filtré, évaporé, ne donne pas la réaction de la strychnine, la réaction à l'I + IK est également très faible. Les nucléines analysées suivant la méthode de STASS-OTTO, nous donnent un résidu, avec lequel la réaction à l'acide sulfurique + bichromate de potassium est très nette.

Nous avons encore fait les essais suivants :

Soumettant pendant 3 × 24 heures à une digestion à la pepsine, les cellules du foie, ayant subi l'extraction à la liqueur physiologique; nous filtrons la masse additionnée d'une petite quantité de potasse caustique. Les nucléines restées sur le filtre ont été soigneusement lavées, les dissolvant ensuite dans la solution de potasse caustique, et les précipitant de nouveau par l'acide acétique, nous les lavons sur le filtre jusqu'à ce qu'elles soient complètement exemptes d'acide. Ces nucléines sont ensuite additionnées de 500 gr. d'eau, pour former une masse homogène, que nous divisons en trois parties égales. Ces trois parties sont alors filtrées séparément, de manière à obtenir la masse solide dans le fond du filtre.

Sur la première partie nous avons versé, après égouttement complet, une solution de strychnine; sur la deuxième une solution de quinine, et la troisième partie a été desséchée, pour établir le poids du résidu sec, ce qui établit le poids du résidu sec de chaque partie, soit 5,55 gr.

Dans 100 c.c. de la solution de strychnine employée il y avait 0,2 gr. de sulfate de strychnine, c'est-à-dire 0,153 gr. de strychnine pure. Dans 100 c.c. de la solution de quinine il y avait 0,523 gr. de chlorhydrate de

quinine, c'est-à-dire 0,4987 gr. de quinine pure. Des deux solutions nous avons réservé 20 c.c. pour les analyses comparatives, d'après la méthode de STASS OTTO, de sorte que nous n'avons filtré que 80 c.c. des deux parties des nucléines, répétant la filtration quatre fois pendant 24 heures. Nous avons ainsi obtenu des liquides filtrés purs; la solution de quinine montre un peu de fluorescence. Nous avons procédé ensuite au lavage de la nucléine avec beaucoup d'eau, jusqu'à ce que 10 c.c. de l'eau de lavage évaporée n'ait plus donné la réaction avec l'I + IK. Ce lavage a duré 2 jours.

Les liquides filtrés furent évaporés jusqu'à formation d'un résidu de 50—60 c.c., dans lesquelles nous avons constaté avec très grand soin la présence de l'alcaloïde, parallèlement avec les 20 c.c. mis de côté pour l'examen de contrôle.

Pour l'extraction nous nous sommes servi de chloroforme chimiquement pur.

Les résultats sont les suivants :

STRYCHNINE. — Pour 100 c.c. nous avons employé			0,153	gr.
Dans 20 c.c. il faut donc qu'il y ait			0,0306	»
»	20	» nous avons trouvé	0,0300	»
»	80	» suivant cette méthode, on devrait trouver	0,120	»
»	80	» filtré, nous n'avons cependant trouvé que	0,0493	»

La quantité de strychnine emmagasinée est donc 0,707 gr. par 5,55 gr des nucléines sèches, ce qui fait 59,17 °/₀ de la quantité filtrée.

QUININE. — Pour 100 c.c. nous avons employé			0,523	gr.
Dans 20 c.c. il faut donc qu'il y ait			0,09974	»
»	20	» nous avons trouvé	0,0842	»
»	80	» suivant cette méthode, on devrait trouver	0,3368	»
»	80	» filtrés, nous n'avons cependant trouvé que	0,0715	»

La quantité de quinine emmagasinée est donc 0,2653 gr. par 5,55 gr. de nucléines sèches, ce qui fait 78,7 °/₀ de la quantité filtrée.

Faisons remarquer, que nous nous sommes servi de strychnine blanche cristallisée, tandis que la quinine était faiblement jaunâtre, vitreuse, montrant par endroits des parties blanches cristallines. Les réactions ont réussi d'une façon précise avec la strychnine comme avec la quinine.

L'emmagasinement des alcaloïdes par le foie, qui se fait dans une proportion aussi importante et d'une manière aussi fixe, n'est pas due à une simple action mécanique, mais bien à une combinaison avec les nucléines. Voici encore quelques expériences que nous avons entreprises à ce sujet,



avec de la nucléine sèche, conservée depuis très longtemps, présentant une consistance cornée et renfermant de la strychnine et de la quinine.

Nous avons dissout cette nucléine brune dans une solution chaude de potasse caustique, puis nous la précipitons de nouveau par l'acide acétique. Nous avons examiné ensuite le liquide filtré, ainsi que la nucléine précipitée au point de vue de sa teneur en alcoloïdes. Dans le liquide filtré il y avait 0,003 gr. de strychnine et 0,0068 gr. de quinine, qui s'y trouvaient à l'état d'impureté.

Nous avons ensuite bien mélangé les nucléines avec beaucoup de lait de chaux, puis desséché complètement ce mélange au bain-marie, et nous en avons fait trois fois l'extraction à l'aide de 200 c.c. d'alcool. En examinant ces extraits, nous avons trouvé dans l'un 0,0362 gr. de strychnine, dans l'autre 0,0766 gr. de quinine.

Cela nous fournit une preuve incontestable, que les nucléines ne retiennent pas seulement mécaniquement les alcaloïdes, mais les fixent en même temps énergiquement, de manière que quand on les précipite de leur solution alcaline, ces nucléines entrainent avec elles les alcaloïdes. Cela répond à une étroite combinaison chimique.

Comme nous n'avons pu obtenir de cette manière, pas même approximativement, toute la quantité des alcaloïdes retenus, il faut supposer, ou bien que le lait de chaux n'était pas suffisant à décomposer totalement les combinaisons entre les alcaloïdes et les nucléines, ou bien que ce procédé énergique avait détruit une grande quantité des alcaloïdes, ou bien encore que les nucléines elles-mêmes les aient au moins en partie décomposés. Mais cela n'empêche nullement que nos résultats prouvent d'une façon indubitable le rôle important du foie vis-à-vis des poisons alcaloïdiques.

Comme conclusion de nos expériences, nous considérons comme certain, que le foie est capable d'emmagasiner des poisons alcaloïdiques. Quant au pouvoir d'emmagasinement des cellules du foie, ce sont les nucléines auxquelles incombe le rôle le plus important.

Un foie riche en glycogène présente à peine un pouvoir d'emmagasinement plus grand qu'un foie qui en est exempt. Si un régime alimentaire substantiel augmente ce pouvoir, la raison ne doit pas en être cherchée dans l'augmentation de sa teneur en glycogène, mais bien dans l'augmentation de sa teneur en nucléines.

Budapest, octobre 1903.

Littérature.

(1) KUNKEL : *Zur Frage des Eisenresorption*. Pflüger's Archiv. L, 1891.

(2) WOLTERING : Zeitschrift f. physiolog. Chemie, vol. XXI, p. 197—201.

(3) HALL : *Ueber die Resorption des Karniferins*. Du Bois' Archiv, 1994, p. 156 et 1896, p. 49.

(4) MARFORI et SCHMIEDEBERG : Archiv f. experim. Path. und Pharm., vol. XXIX et vol. XXXIII.

(5) LUDWIG : Wiener klin. Wochenschrift, 1890, N° 28—30.

(6) W. ELLENBERGER und V. HOFMEISTER : Archiv f. Thierheilk., 1883, vol. IX.

(7) J. CAHN : Archiv. f. exper. Patholog. und Pharmac., 1884, vol. XVIII, p. 129.

(8) OIDHMANN : *Die anorganischen Bestandtheile der Leber*. Preisschrift, Würzburg, 1853.

(9) PONFICK : Virchow's Archiv, vol. XLVIII, p. 32.

(10) HOFFMANN und LANGERHAUS : Virchow's Archiv, vol. XLVIII, p. 305.

(11) ARNOLD : Virchow's Archiv, vol. LXII.

(12) RÜTIMEYER : Archiv für exp. Path. und Pharm. XIV, p. 393.

(13) W. SIEBEL : Virchow's Archiv, vol. CIV, 1886, p. 540.

(14) H. STASSANO : Compte-rendu, 131, 1900, p..72.

(15) CAMARA PESTANA : *De la diffusion de poisons du tétanos dans l'organisme*. Société de biologie, 1891.

(16) G. H. ROGER : *Action du foie sur les poisons*. Thèse de Paris, Steinheil, 1887.

(17) B. F. LAUTENBACH : *On a new function of the liver Philadel. med. Times*, 1877, 26 mai. Ref. Schmiedt's Jahrbücher, vol. 178, p. 120.

(18) G. B. QUEIRDO : *Ueber die Function der Leber, als Schutz gegen Intoxiation vom Darme aus;* MOLESCHOTT : *Untersuchungen zur Naturlehre d. Menschen und Thiere.* Vol. XV, p. 238.

(19) BIELKA DE KARLHEU : *Die Vereinigung der unteren Hohlvene mit der Pfortader*. Wien. klin. Wochenschrift. 1899, N° 8.

(20) PAUL PLÓSZ : *Ueber die Eiweissartigen Substanzen der Leberzelle*. Pflüger's Archiv, vol. VII, p. 371.

(21) W. D. HALIBURTON : The journal of Physiologie, 1892.

(22) LEO LIEBERMANN : Pflüger's Archiv, vol. L, p. 26 et LV, p. 577.

(23) B. SLOWTZOFF : *Ueber die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber*. Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiologie und Patholog. Vol. I. p. 281.

(24) MILLON, MELSENS, BÉCHAMPS, OLDINGÈS, DUPRÉ : *Ueber Metalle, die im Organismus vorzufinden sind*. Nach Referat. Schmidt's Jahresbüch., vol. CVIII, p. 2.

(25) LEO SCHWARTZ : Archiv f. exp. Path. und Pharm., vol. XXXV.

(26) E. HARNACK : Archiv f. exp. Path. und Pharm., vol. III, p. 47.

(27) ARPAD DE BÓKAY : Akademiai Ertesitö, vol. XV, 3e fascicule.

(28) FELLETAR E. ÈS JAHN J. : Föroéwynéki chémia elemei (hongrois).

(29) SLOWTZOFF : Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiologie und Path., vol. II, p. 307.

(30) FRESENIUS : Unterz. z. quant. chemiser. Analyse, I. p. 334, 1875.

(31) E. LUDWIG : *Ueber den Nachweis des Quecksilbers*. Med. Jahrb. 1880.

(32) A. VIRONFELD et H. STEIN : *Die Ausscheidung des Quecksilbers bei cutaner, subcutaner und interner Verabreichung*. Wiener Med. Wochenschrift, 1890, N° 24—28.

(33) ULLMANN : *Ueber die Lokalisation des Quecksilbersmetalles im thierischen Organismus nach verschieden artigen Application von Quecksilberpraeparaten*. Archiv f. Dermatologie, 1893, Supplement, p. 220.



(34) RITTER : Revue méd. de l'Est, 1878. (Ref. Schmiedt's Jahrb. LXXVII, 124 l.)
(35) SCOLOSUBOFF : Annales d'hygiène publ. et de méd. légale, 1876, 153.
(36) E. GAUTIER : Comptes-rendus de l'académie, 1899.
(37) STASSANO : Compte-rendu de l'académie scient., 1900.
(38) A. CHAPUIS : Annale d'hygiène, 1880, majus.
(39) E. LUDWIG : *Ueber die Vertheilung des Arsens im thierischen Organen nach Einverleibung von arseniger Säure.* Med. Jahrbuch, 1880.
(40) BERGERON, DELENS et L'HÔTE : Annales d'hygiène publ. et de méd. lég., vol. III, 3e série, p. 23.
(41) A. GAUTIER : Compte-rendu de l'académie, 1899, p. 124 et 236.
(42) A. ANNUSCHAT : Archiv f. exp. Path. und Pharm., vol. VII.
(43) MELSENS : Mémoires couronnés, publiés par l'académie, vol. XVII, Bruxelles, 1865.
(44) BINET et PREVOST : Revue méd. de la Suisse-Rom., 9, N° 11.
(45) BAUM und SELIGER : Archiv f. Thierheilk., 21. (Ref. Virchow's Jhb., 1895, vol. I, p. 346.
(46) MICHAELIS : Archiv f. physiolog. Heilkunde, X, 1851.
(47) LEHMANN : Archiv f. Hyg., XXVIII, 1896, p. 291.
(48) LEBEDEFF : Pflüger's Archiv, XXXI, p. 11.
(49) O. SIMON : Zeitschrift f. physiolog. Chemie, XXXV, 1902.
(50) *Schutzwirkung des Lebers gegen Curara.* Ref. Schmiedt's Jahrb. 234 k., 236 l.
(51) K. SAUER : Archiv f. physiol. XLIX, 7, 8, 9.
(52) HEGER : Thèses d'agrégations, Bruxelles, 1873.
(53) SCHIFF : *Sur une nouvelle fonction de foie.* Archives des sciences physiques et naturelles, Genève, 13 mai 1877.
(54) HEGER : *Notices sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie, les poumons et les muscles.* Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacologie. Bruxelles, 1877, tome 65 et compte-rendu, 24 mai 1880.
(55) VICTOR JACQUES : *Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie.* L. c.
(56) SAMUEL JUSSEVITZ : *Ueber die Absorption von Alcaloïden in verschiedenen Organen des lebenden Thierkörpers.* Inaugural Dissert. Würzburg, 1886.
(57) E. ANTHEN : *Ueber die Wirkug der Leberzelle auf das Haemoglobin.* Inaug. Dissert. Dorpat., 1889.
(58) W. F. DE L'ARBRE : *Ueber die Verbindung einzelner Alcaloïde mit Gallensäuren.* Inaug. Dissert. Dorpat., 1871.
(59) CHARLES IPSEN : *Untersuchungen über das Verhalten der Strychnins im Organismus.* Vierteljahrschrift für gerichtl. Medizin, 1892.
(60) G. H. ROGER : *Action du foie sur la strychnine.* Archives de physiologie, 1892.



Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Wirkung des Baldrians.

VON

H. KIONKA.

Obgleich der Baldrian eines der ältesten und — namentlich früher — am häufigsten gebrauchten Medikamente ist, liegen doch nur sehr wenig Untersuchungen über seine Wirkungen vor. Gewöhnlich wurden zwei aus der Droge gewonnene Componenten getrennt untersucht : das ätherische Oel und die Baldriansäure.

Bevor wir zu der Erörterung der Frage übergehen, welchem Bestandteile der Droge die Wirksamkeit zuzusprechen sei, erscheint es notwendig ein orientirendes Bild über die Gesamtheit dessen zu gewinnen, was man als « Baldrianwirkung » bezeichnen muss.

Die Gesamtdroge.

Als allgemein bekannt und als feststehend wird gewöhnlich die eigentümliche Wirkung bezeichnet, welche schon der blosse Geruch des Baldrians auf Katzen ausübt. Es wird angegeben, dass diese Tiere dadurch eigenartig aufgeregt würden und eigentümliche Tänze aufführten. Nach zahlreichen Versuchen jedoch, die ich mit Baldrianwurzel sowohl, wie mit einer Anzahl ähnlich riechender Valerianverbindungen vornahm, muss ich diese Angaben als mindestens übertrieben bezeichnen. Wohl scheinen Katzen eine gewisse Vorliebe für den Baldriangeruch zu besitzen, und man kann sie auch sicherlich durch Baldrian anlocken ; aber das Aufführen von Tänzen oder auch nur eine besonders auffallende Erregtheit habe ich nach dem blossen Riechenlassen niemals dabei beobachten können. Ich bestätige

damit volkommen die Angabe H. Mayer's(1), anscheinend des einzigen, welcher hierüber bisher Versuche angestellt hat.

Schon hierdurch fällt die wohl gelegentlich ausgesprochene Ansicht, die Nervenwirkungen des Baldrians seien überhaupt nur auf den eigenartigen Geruch der Droge zurückzuführen.

Ganz neuerdings sind nun Untersuchungen über die Wirkungen der Gesamtdroge von Pouchet und Chevalier(2) veröffentlicht worden. Die Verfasser arbeiteten mit einem aus der Pflanze bei Abschluss von Luft und Licht unter Vermeidung höherer Temperaturen mit neutralen Lösungsmitteln hergestellten « Safte », von welchem je 1 gr. derselben Menge frischer Pflanze entspricht, also gewissermassen einem *Extractum fluidume planta recente*. Sie fanden nach schwachen Dosen eine prompte Erregung des Centralnervensystems, die nach grossen Dosen rasch vorübergeht und von Erscheinungen gefolgt ist, welche auf eine lähmende Wirkung gegenüber Gehirn und verlängertem Mark hinweisen.

Von besonderem Interesse sind die von den genannten Verfassern beobachteten Wirkungen auf die Zirkulation. Hiernach stellt sich zunächst eine Verminderung der Zahl der Herzschläge und gleichzeitig ein geringes Sinken des Blutdrucks ein. Die Grösse der einzelnen Herzelevationen ist dabei deutlich erhöht. Diese Vermehrung der Herztätigkeit lässt dann allmählich nach, doch bleibt noch eine lange Zeit der Herzschlag seltener als in der Norm.

Zu einem ähnlichen Resultat kam Bock(3), welcher einem grossen Hunde frisch bereitetes *Decoctum Valeria iae* in die Vena cruralis injizirte. An der wiedergegebenen Curve fällt vor Allem das plötzliche enorme Sinken des Blutdrucks auf. Eine Veränderung in der Pulszahl oder in der Höhe der einzelnen Elevationen ist nicht zu sehen. Da indessen weder die Concentration des angewandten Decoctes angegeben wird, noch die Menge der injizirten Flüssigkeit noch die Geschwindigkeit der Infusion, so lässt sich die Annahme nicht von der Hand weisen, dass die beobachtete plötzliche Blutdrucksenkung nur eine Folge des mechanischen Eingriffes der intravenösen Injektion selbst sei und nichts mit der Wirkung des Baldrians zu tun habe.

(1) Heinrich Mayer : *Untersuchungen über eine toxische Wirkung der niederen Fettsäuren.* Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXI, S. 119.

(2) Pouchet et Chevalier : *Etude pharmacologique et pharmacodynamique du suc de valériane.* Bull. général de Thérapeutique, 147, p. 139 und Les Nouveaux Remèdes, 1904, No 4, p. 73.

(3) Ernst Bock : *Experimente über die Wirkungsweise der Radix Valerianae.* Inaugural-Dissert., Göttingen, 1874.



Für diese Annahme scheinen mir auch meine eigenen Versuche zu sprechen. Zu diesen wurden jedes Mal frisch bereitete Infuse benützt aus Baldrianwurzeln, welche im August selbst gesammelt, dann im Institut sorgfältig getrocknet und aufbewahrt waren. Die Versuche wurden im November angestellt.

Versuch I (1).

Kaninchen ♀, K. G. 2300 gr., am Kymographion, erhält vom frisch bereiteten Infus (10 : 100).

Vm. 11 h. 17', innerhalb einer Minute *5 c.c.* langsam in die Vena jugularis injiciert. B. D. steigt während dessen von 76 auf 82.

11 h. 20'	B. D.	82, einzelne regelmässige Wellen, in denen B. D. schwankt zwischen 88 u. 72.
11 h. 28'	»	74, dasselbe Bild.
11 h. 31'	»	82.
11 h. 33'	»	80.
11 h. 47'	»	80.
11 h. 49'	»	82, weitere Injektion von *5 c.c.*, keine Unruhe. B. D. steigt weiter und bleibt hoch.
11 h. 51'	»	88, wiederum gleichmässige Wellen d. Blutdrucks zwischen 94 u. 84.
11 h. 55'	»	84, die Wellen hören auf.
Nm. 12 h. 2'	»	86, weitere sehr langsame Injektionen von *10 c.c*, B. D. steigt weiter.
12 h. 4'	»	94.
12 h. 6'	»	94.
12 h. 15'	»	96.
12 h. 43'	»	92.
1 h. 15'	»	94.
1 h. 45'	»	94.
2 h. 20'	»	96.
3 h. 0'	»	100.
3 h. 30'	»	98, Versuch wird abgebrochen.

Versuch II.

Kaninchen ♂, K. G. 1900 gr., schreibt B. D. am Kymographion auf, atmet durch T-Kanüle mit vorgelegten Ventilen. In den Strom der Expirationsluft ist eine Gasuhr eingeschaltet.

Nm. 12 h. 55',	B. D. :	104,	A. G. :	590.
12 h. 59',	»	96,	»	580. Es werden langsam *10 c.c.* eines frisch bereiteten Infuses 10 : 100 in die V. jugularis injiciert.
1 h. 4',	»	102,	»	640. Injektion beendet.

(1) Anmerkung : In den Protokollauszügen bedeuten : B. D. = Blutdruck in mm. Hg.; H. E. = Höhe der Herzelevationen in mm. Hg.; K. T. = Körpertemperatur; Z. T. = Zimmertemperatur; K. G. = Körpergewicht; A. G. = Atemgrösse pro Minute in c.c.; A. F. = Atemfrequenz pro Minute.



1 h. 10′, B. D. : 102, A. G. : 620.
1 h. 17′, » 98, » 580.
1 h. 20′—22′ Injektion *10 c.c.*
1 h. 24′ B. D. : 96. Es beginnen leichte Senkungen im B. D. aufzutreten, etwa 2 bis 3 mal in der Minute in ziemlich regelmässigen Intervallen. Der B. D. sinkt alsdann, z. B. von 96 plötzlich auf 84, um sofort wieder anzusteigen.
1 h. 27′, A. G. : 970, B. D. zeigt dieselben Schwankungen.
1 h. 35′, » 930, » 94, keine Schwankungen mehr.
1 h. 40′, » 950, » 94.
1 h. 55′, » 980, » 90.
2 h. 30′, » 92, Versuch abgebrochen.

Versuch III.

Kaninchen, K. G. 2100 gr., am Kymographion.

Vm. 11 h. 32′, B. D. : 104.
11 h. 34′, » 98.
11 h. 38′, » 102, H. E. : 4,5.
11 h. 47′, » 100, intravenöse Injektion von *10 c.c.* Infus 10 : 100.
11 h. 52′, » 102, H. E. : 4,0
11 h. 57′, » 105, » 4,5.
Nm. 12 h. 2′, » 110, » 5,0.
12 h. 7′, » 111, » 5,0.
12 h. 14′, » 110, » 4,5, weitere Injektion : 10 c.c. bis 12 h. 16′.
12 h. 19′, » 100, » 4,5.
12 h. 23′, » 103, » 3,0, forcirte Atmung.
12 h. 29′, » 72, aus lauter kleinen Wellen bestehend, H. E zu je 3 mal 2 gruppirt
12 h. 31′, » 54, H. E. : wie oben, Atmung immer forcirter.
12 h. 36′ » 42, erhebt sich in kurzen Wellen öfters bis 50, H. E. und Atmung wie oben.
12 h. 39′, » 46, H. E. : abwechselnd 2,0 u. 0,5, deutlicher Pulsus bigeminus.
12 h. 45′, » 56, kurze Wellen von 5 mm. Höhe, H. E. : 1,0, Atmung ruhiger.
12 h. 52′, » 60, Atmung selten.
12 h. 58′, » 46, Atmung aussetzend, Krämpfe, Atmungsstillstand. B. D. sinkt schnell auf 0.
12 h. 59′, Exitus letalis.

Versuch IV.

Kaninchen, K. G. 1800 gr., am Kymographion.

Vm. 11 h. 50′, B. D. : 99, H. E. : 4,5 Intravenöse Injektion : *5 c.c.* eines Infuses 10 : 100.
11 h. 53′, » 104, » 4,0
12 h. 0′, » 102, » 4,0
Nm. 12 h. 8′, » 102, » 4,0
12 h. 16′, » 99, » 4,0
12 h. 30′, » 99, » 4,0, weitere Injektion : *5 c.c.*, B. D. beginnt langsam zu sinken.

Nm. 12 h. 31',	B. D. :	96,	H. E. :	4,5	
12 h. 36',	»	94,	»	4,5	
12 h. 48',	»	94,	»	4,5	
1 h. 2',	»	92,	»	4,5,	Versuch wird abgebrochen.

Versuch V.

Hund, kleiner Spitz, K. G. 4000 gr., am Kymographion.

Nm. 12 h. 12', B. D. : 162, H. E. : 5,5.

12 h. 15', Eingiessung eines frisch bereiteten Infuses (25 : 100) in den Magen.

12 h. 17', B. D. : 176, zeigt regelmässige Schwankungen zwischen 174 und 180, beginnt aber allmählich zu sinken, H. E. : 6,5.

12 h. 22',	»	158,	Schwankungen wie oben, H. E. : 5,5		
12 h. 28',	»	152,	desgl. H. E. : 4,5.		
12 h. 33',	»	148,	H. E. :	4,5	
12 h. 41',	»	146,	»	4,0	
1 h. 0',	»	144,	»	4,5	
1 h. 15',	»	142,	»	5,0	
1 h. 45',	»	138,	»	4,0	
2 h. 20',	»	150,	»	4,5	
3 h. 20',	»	134,	»	4,0	
4 h. 10',	»	134,	»	4,0,	Versuch wird abgebrochen.

Ausser diesen Untersuchungen mit Infusen bezw. Decocten, die aus der Droge hergestellt waren, finden sich in der Litteratur noch 5 Versuche, welche Bock an Fröschen mit *Extractum* bezw. *Tinctura Valerianae* angestellt hat. Die Frösche waren z. T. vorher durch Curare gelähmt. Jedoch ergaben diese Versuche keinerlei eindeutige Wirkungen der Präparate auf Herztätigkeit und Respiration. Nur anfangs zeigte sich eine rasch vorübergehende Verminderung der Reflexerregbarkeit.

Fassen wir nunmehr zusammen, was sich aus dem vorliegenden Untersuchungsmaterial über die Wirkung der Gesamtdroge sagen lässt.

Abgesehen von dem einen Blutdruckversuch Bock's mit Infusum Valerianae unbekannter Konzentration kommen nur die Versuche von Pouchet und Chevalier mit ihrem *suc de valeriane* und meine eigenen mit Baldrianinfus angestellten in betracht. Dabei ist von vornherein zu berücksichtigen, dass die Versuche der ersteren mit einem viel konzentrirteren Präparat und (bei dem mitgeteilten Hundeversuch) auch mit bedeutend grösserer Dosis angestellt wurden. Sie injicierten ihrem Hunde 20 c.c. ihres *suc* (auf 100 verdünnt) in die Vene, von dem 1 c.c. einem gr. der Droge entsprach. Dagegen injicirte ich meinen Versuchstieren

(Kaninchen von 1800 bis 2400 gr. K. G.) bei intravenöser Darreichung nur je 5 oder 10 c.c. eines 10 % Infuses bezw. gab einem Hunde von 4000 gr. nur in den Magen ein Infus : 25 : 100. Wir dürfen daher die von uns erhaltenen Resultate nicht ohne Weiteres mit einander vergleichen.

Ueber *Wirkungen auf das Nervensystem* kann ich aus meinen Versuchen nichts aussagen. Am Warmblüter waren auch POUCHET und CHEVALIER nicht im Stande mit ihrem « konzentrirten » Präparat Nervenwirkungen zu erzielen. Auch Versuche, welche ich mit Baldrianinfus an Fröschen vornahm, verliefen ergebnislos. Ein Injiciren grösserer Infusmengen, welche vielleicht eine Wirkung hervorgerufen hätten, war bei solch kleinen Versuchstieren unmöglich. Ebensowenig konnte ich feinere Nervenwirkungen bei meinen Warmblütern beobachten, da die Tiere während des ganzen Versuches aufgespannt am Kymographion lagen. Jedoch scheint mir aus Gründen, auf die wir weiter unten noch zu sprechen kommen werden, die Angabe von POUCHET und CHEVALIER sehr plausibel, dass nach kleinen Dosen eine kurzdauernde Erregung, nach grösseren eine Lähmung des Centralnervensystems auftrete.

Hingegen können wir uns ein viel deutlicheres Bild machen von der *Wirkung des Baldrians auf die Zirkulation.* POUCHET und CHEVALIER constatirten stets ein geringes Absinken des Blutdrucks. Auch in meinen Versuchen war dies stets zu sehen nach Anwendung *grösserer* Dosen. (10 c.c. oder mehrmals 5 c.c. des Infuses 10 : 100 intravenös, desgl. beim Hunde nach dem Einguss von 25 : 100 in den Magen). Dagegen war nach kleinen Dosen regelmässig eine geringe Blutdrucksteigung zu constatiren, mit welcher auch eine Erhöhung der einzelnen Herzelevationen einherging. Letztere blieben gewöhnlich auch hoch (P. u CH. fanden sogar eine Erhöhung) bei langsam sinkendem Blutdruck. Ein eigentümliches Verhalten der Pulskurve beobachteten übereinstimmend POUCHET und CHEVALIER und ich. Die ersteren schreiben darüber : « Au bout d'un certain temps cette augmentation de l'énergie systolique et diastolique tend à disparaître, ce qui se voit facilement par la forme du tracé qui *ressemble plus ou moins à un clocher.* » Es ist dies wie die von den Autoren beigegebenen Kurvenbilder zeigen, dasselbe Phaenomen, welches ich bei meinen Versuchen fast jedes Mal beobachtete und als « regelmässige Schwankungen », « Wellen » des Blutdrucks in den Protokollen bezeichnet habe. Es ist fraglich, ob wir es in diesen vorübergehenden kurzen Senkungen des Blutdrucks, wie POUCHET und CHEVALIER meinen, mit zeitweiligem Versagen der Herzkraft zu tun haben oder mit kurzdauernden

Veränderungen im Gebiete der Vasomotion. Wir kommen später noch auf diesen Punkt zurück.

Die *Respiration* wird von Baldrian so gut wie garnicht beeinflusst.

Von den aus der Droge isolirten Stoffen wird von jeher das aetherische Oel als der Träger der Wirksamkeit angesprochen. Wir müssen uns daher zunächst zu den Untersuchungen wenden, welche mit diesem Präparat angestellt wurden.

Oleum Valerianae aethereum.

Mit dem aetherischen Oel stellte Bock (1) eine grosse Zahl von Tierversuchen an, zumeist an Fröschen. Er fand dabei, dass das Oel schon in kleinen Dosen eine Verminderung der Reflexerregbarkeit, der Athmungs- und Herztätigkeit veranlast. Die drei Organsysteme werden ziemlich gleichzeitig von der Vergiftung ergriffen. Die Verminderung der Reflexerregbarkeit ist so stark, dass selbst nach Strychnininjektionen durch vorherige gleichzeitige oder nachherige Application von Baldrianöl das Auftreten der Krämpfe verhindert werden kann.

Dasselbe Resultat erhielt Grisar (2) welcher vergleichende Untersuchungen mit Baldrianöl an Fröschen anstellte, welche mit Brucin, Strychnin oder kohlensaurem Ammoniak vergiftet waren.

Versuche am Warmblüter wurden ebenfalls von den genannten beiden Autoren in spärlicher Zahl ausgeführt, von Bock an Tauben, welche allgemeine Mattigkeit und sinkende Atemfrequenz zeigten, sowie an Katzen. Bei letzteren Versuchen wurde der Blutdruck gemessen, welcher jedes Mal nach einer intravenösen Injektion ein deutliches Absinken zeigte, zugleich sanken Pulsfrequenz und Atemfrequenz. Ausserdem zeigten die Tiere eine starke Verminderung der Reflexe.

Grisar prüfte Baldrianöl an einem Kaninchen, welches zwei Stunden nachher, nachdem es noch keine Erscheinungen einer Baldrianvergiftung gezeigt hatte, kohlensaures Ammoniak injizirt erhielt. Das Tier blieb vollständig normal, während ein mit der gleichen Dosis Ammoniakcarbonat vergiftetes — vorher nicht mit Baldrian behandeltes — Kontrolltier 15 Minuten nach der Injektion in die heftigsten Krämpfe verfiel, welche etwa 2 Stunden lang anhielten.

Baldrianöl bewirkt also ebenso wie andere aetherische Oele bei Kaltblütern wie Warmblütern eine Verminderung der Reflextätigkeit bei

(1) L. c.

(2) V. V. Grisar : *Experimentelle Beiträge zur Pharmacodynamik der aetherischen Oele.*, Inauguraldissert. Bonn, 1873.



normalen Tieren wie bei solchen, bei denen die Reflextätigkeit durch Krampfgifte gesteigert ist. BINZ(1) nimmt nach den unter seiner Leitung angestellten Untersuchungen GRISAR's an, dass diese aetherischen Oele sowohl auf die Reflexorgane im Rückenmarck wirken, (wie aus den Strychnin- und Brucinversuchen hervorgeht), als auch dadurch das sie die zerebralen krampferregenden Zentren beeinflussen (wie die Ammoniak-versuche zeigen).

Da hiernach die Wirkung des Baldrianöls ziemlich gut studirt war, fügte ich nur noch einige Versuche am Warmblüter hinzu.

PROTOKOLLE.

Versuch VI.

Katze ♀, K. G. 2500 gr., erhält subcutan *5 c.c.* Baldrianöl. Nach einer halben Stunde beginnt das Tier, das etwas unruhig geworden war, und eigenartig schnappende Bewegungen machte, zu speicheln. Die Unruhe hält noch eine zeitlang an.

Nach 4 1/2 Stunde besteht noch immer Speichelfluss ; das Tier ist aber jetzt sehr ruhig, anscheinend somnolent.

Der Speichelfluss hört allmählich auf, und das Tier erscheint am nächsten Tage wieder normal.

Versuch VII.

Kaninchen ♀, K. G. 1350 gr., erhält subcutan *10 c.c.* Baldrianöl. Die Injektion ist schmerzhaft.

Nach einigen Minuten beginnt etwas Dyspnoe, das Tier wird unruhig.

50 Min. nach der Injektion erscheint das Tier recht lebhaft, hält den Kopf meist hoch, kriecht viel im Käfig umher, schnuppert, bewegt lebhaft die Löffel, leckt an den Lippen.

Sonst ist an dem Tiere nichts zu sehen. Es ist nach einer weiteren halben Stunde wieder anscheinend ganz normal.

Versuch VIII.

Kaninchen ♀, K. G. 1350 gr., schon zum vorigen Versuch benützt, anscheinend wieder ganz munter, wird ans Kymographion gelegt.

Nm. 12 h. 50', B. D. : 94, A. F. : 42, K. T. : 39,5°, Z. T. : 25°. Das Tier wird nicht zugedeckt.

12 h. 53', 10,0 c.c. Baldrianöl subkutan, K. T. : 39,3.

12 h. 55', B. D. : 80, das Tier ist sehr ruhig.

12 h. 58',	» 66,	K. T. : 39,1,	A. F. : 44,	die Atmung ist ruhig und regelmässig.
1 h. 0',	» 64			
1 h. 5',	» 65,	» 38,8,	» 44,	die einzelnen Atemzüge erscheinen vertieft, Z. T. : 26.
1 h. 25',	» 68,	» 38,3,	» 44,	Z. T. : 26.
2 h. 55',	» 88,	» 38,2,		» 26.

Versuch abgebrochen. Das Tier erholt sich vollkommen.

(1) C. BINZ : *Ueber einige Wirkungen aetherischer Oele.* Arch. f. experimentelle Patholog. und Pharmakol. Bd. V, S. 109.



Versuch IX.

Kaninchen ♀, K. G. 1500 gr.

Nm. 1 h. 0′ erhält es *15 c.c.* Baldrianöl in ca. 60 c.c. Wasser mit Gummi arabicum gut verrieben als Emulsion in den Magen.

1 h. 20′, das Tier sitzt geduckt in der Ecke, den Kopf nach unten gesenkt, die Atmung erscheint selten. A. F. : 40. Eigentümliche zuckende Bewegungen des ganzen Tieres entsprechend den Inspirationen.

1 h. 25′, das Tier setzt sich auf, die Atmung wird beschleunigter, A. F. : 68.

1 h. 28′, das Tier kriecht im Käfig umher, Löffelgefälse kolossal erweitert.

1 h. 47′, das Tier hat sehr viel Kot von ziemlich weicher Konsistenz entleert. Sonst zeigt das Tier weiter nichts.

Am nächsten Tage erscheint das Tier schwach. Am dritten Tage wird es früh tot gefunden. Die Sektion zeigt eine heftige Rötung der Magen- und Dünndarmschleimhaut und starke Füllung der Bauchgefässe. Die Därme enthalten nur flüssige und gasförmige Massen. Die Nieren zeigen heftige akute Entzündung.

Meine Versuche bestätigen somit die Beobachtung Bock's über das Verhalten des Blutdrucks. Eine Verminderung der Atemfrequenz konnte ich jedoch nicht nachweisen. Möglicherweise stellt sich diese aber bei grösseren Dosen ein. Meine mit solch kleinen Dosen behandelten Tiere zeigten auch nichts von Lähmungserscheinungen, dagegen deutlich wahrnehmbare allgemeine Erregung.

Ich glaube daher, dass man dem aetherischen Oel der Baldrianwurzel ebenso wie der Gesamtdroge in kleinen Dosen eine erregende (reflexsteigernde?) Wirkung auf das *Nervensystem* zusprechen muss, wie sie auch von Pouchet und Chevalier mit ihrem Präparat an Fröschen festgestellt wurde. Nach grösseren Dosen zeigt sich dann beim Kaltblüter wie beim Wärmblüter starke Verminderung der Reflexe bezw. Lähmung.

Die Wirkungen auf die *Zirkulation* zeigen sich in sämtlichen vorliegenden Versuchen in einer Senkung des Blutdrucks. Ob dieser bei kleineren Dosen analog der Wirkung der aus der Gesamtdroge hergestellten Infuse ein Stadium der Blutdruckerhöhung vorausgeht, ist nicht zu sagen, jedoch halte ich es nach Analogie mit anderen Baldrianpräparaten für höchst wahrscheinlich.

Wir dürfen daher wohl annehmen, dass das wirksame Princip der Baldrianwurzel vollständig oder wenigstens zum grössten Teile im aetherischen Baldrianöl enthalten ist.

Es ist nun die Angabe weiter zu prüfen, welchem Bestandteil des Oeles die Wirksamkeit zukommt.

Leider sind wir bis zum heutigen Tage noch nicht genau über die Zusammensetzung des Baldrianöles unterrichtet. Während man früher die Valeriansäure als den wesentlichsten Bestandteil des Oeles ansprach, fand



schon 1845 PIERLOT in einem (offenbar alten) Baldrianöl nur 5 % Baldriansäure. Und die neueren Untersuchungen haben ergeben, dass in frischen Präparaten überhaupt keine Baldriansäure enthalten ist, sondern dass sich neben ca. 80 % Terpenen nur Borneol und Bornylester der Ameisen-, Essig- und Isovaleriansäure finden Da indessen in älteren Präparaten Valeriansäure, wohl durch Oxydation aus den letztgenannten Körpern entstehend, sich findet, so wäre es immerhin möglich, dass die Wirkungen, welche mit — altem — Baldrianöl erzielt wurden, doch solche der Baldriansäure wären. Es schien daher zweckmässig zunächst einmal diese Säure bezw. deren Neutralsalze auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

Valeriansäure.

Die Versuche zur Feststellung der Wirkung der Baldriansäure wurden sämtlich von allen Autoren mit dem Natronsalz der Säure angestellt. Die ältesten Versuche stammen von BOCK(1). Er fand in einer grossen Zahl von Froschversuchen, dass dieses Salz in grossen wie auch in recht kleinen Dosen eine Verringerung der Reflextätigkeit und Verminderung der Atemfrequenz hervorruft. Jedoch war die Beinflussung der Reflextätigkeit keine so intensive, dass durch Natrium valerianicum ebenso wie durch Baldrianöl durch Strychnin erzeugte Krämpfe hätten aufgehoben werden können.

Eine Einwirkung auf den Blutdruck konnte BOCK in verschiedenen Versuchen an Katzen nach Natrium valerianicum ebenfalls nicht beobachten.

Später untersuchte H. MAYER(2) das baldriansaure Natron. Er sah beim Kaninchen Mattigkeit, bei Hunden und Katzen Schläfrigkeit und Somnolenz auftreten.

Neuerdings sind nun ausführlichere Untersuchungen mit diesem Präparat im hiesigen Institut von HARRAS(3) angestellt worden. Er fand beim Frosch schon nach kleinen Dosen beginnend, nach grösseren Gaben stärker ausgeprägt allgemeine Lähmungserscheinungen auftreten, welche sich auch auf die Atmungstätigkeit erstreckten. Die Reflexe erloschen hierbei nicht auffallend früh Nach grossen Dosen wurde auch die Herztätigkeit schwächer, und es trat schliesslich Herzstillstand ein.

Auch beim Kaninchen wird nach HARRAS das Vergiftungsbild durch eine sich allmählich entwickelnde allgemeine Lähmung beherrscht. Indessen

(1) L. c.

(2) L. c.

(3) P. HARRAS: *Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide.* Dieses Archiv. Bd. XI, p. 431.



sind sehr grosse Dosen (2 bis 5 gr.) dazu notwendig. Nach kleineren Dosen sieht man statt dessen eine Steigerung der Reflexe, Zunahme der Puls- und Atemfrequenz und Muskelzittern.

Wir haben es also hier mit einem gänzlich anderen Wirkungsbilde zu tun als bei den bisher besprochenen Präparaten. Besonders zeigt sich ein Unterschied im Verhalten der Reflextätigkeit und der Zirkulation. *Es ist daher keinesfalls zulässig etwa in der Valeriansäure das wirksame Prinzip des Baldrianöls zu erblicken.*

Die Ester der Valeriansäure.

Im Baldrianöl sind wie oben schon gesagt vor Allem auch Ester der niederen Fettsäuren, besonders der Isovaleriansäure, enthalten. Es war daher meine Aufgabe, nunmehr derartige Substanzen auf ihre eventuelle « Baldrianwirkung » zu prüfen. Ich benützte dazu den im Baldrianöl enthaltenen *Isovaleriansäurebornylester* und den *Isovaleriansäurementhylester,* welch letzterer bekanntlich in Mischung mit Menthol als « Validol » im Handel ist.

Isovaleriansäurebornylester

ist eine farblose, eigentümlich baldrianartig riechende Flüssigkeit, unlöslich in Wasser.

Örtlich applicirt erzeugt die Substanz auf Schleimhäuten Brennen und Rötung. Ueber die resorptiven Wirkungen verschafften eine Anzahl von Tierversuchen ein Urteil, von denen einige mitgeteilt werden sollen.

PROTOKOLLE.

Versuch X.

Mittelgrosse *Rana fusca* erhält Nm. 5 h. 35′ mittels Pipette in eine Hauttasche am Rücken *2 Tropfen* der unverdünnten Substanz : grosse Unruhe offenbar infolge der schmerzhaften Reizung der Injektion; sonst zeigt das Tier nichts weiter.

Am nächsten Tage ist der Frosch wieder anscheinend ganz normal. Er erhält :

Vm. 11 h. 35′, *0,5 cc.* in derselben Weise wie am Tage vorher.

Nm. 12 h. 10′, das Tier ist schwach geworden, kann sich auf den Rücken gelegt nicht mehr aufsetzen, zieht auch spontan nicht mehr an. Setzt man den Frosch auf, so kann er gereizt noch sehr gut springen. Atmung noch gut im Gange.

12 h. 15′, die Atmung wird oberflächlich.

12 h. 18′, Atmung nur noch ganz schwach. Auf den Rücken gelegt bleibt das Tier mit abgezogenen Beinen wie gelähmt liegen. Umgedreht sitzt der Frosch nicht mehr aufrecht, sondern liegt mit dem Kopf auf den Boden auf, schlägt aber auf Reize noch kräftig aus.



1 h. 0', Atmung steht; sonst dasselbe Bild, Muskelflimmern. Das Herz schlägt kräftig und regelmässig.

1 h. 20', der Frosch zieht immer noch an.

3 h. 30', der Frosch liegt anscheinend völlig gelähmt da und lässt sich jede gegebene Stellung gefallen, doch reagirt er auf stärkeres Kneifen mit kräftigem Ausschlagen und zeigt ausgesprochene Irridation der Reflexe. Das Herz schlägt noch schwach.

Am nächsten Morgen ist der Frosch tot.

Versuch XI.

Kaninchen ♂, K. G. 2400 gr. erhält Vm. 11 h. 55', *1 gr.* in ca. 40 c.c. Wasser mittels Schlundsonde in den Magen. Das Tier zeigt darauf nichts Auffallendes, vielleicht ein klein wenig Aufgeregtheit.

Versuch XII.

Kaninchen ♀, K. G. 1600 gr. erhält Nm. 12 h. 45', wie oben *2,5 gr.* in den Magen Das Tier zeigt danach etwas Aufregung, sonst nichts.

Nm. 6 h. 15', die — geringe — Aufregung scheint noch zu bestehen.

Am nächsten Tage,

Vm. 11 h. 28', erhält es ebenso *5,0 gr.* in den Magen,

Nm. 12 h. 15', das Tier ist etwas aufgeregt, hat auch ein wenig Dyspnoe.

Nm. 3 h. 30', das Tier ist immer noch etwas aufgeregt, macht Männchen etc., zeigt aber sonst nichts Auffallendes mehr.

Versuch XIII.

Dasselbe Kaninchen, anscheinend wieder ganz normal, kommt ans Kymographion und erhält Nm. 12 h. 48' und 12 h. 59' je *1,0 gr.* subkutan. In keinem Falle zeigt sich ein Einfluss auf den Blutdruck. Derselbe wird bis Nm. 4 h. 15' viertelstündlich aufgeschrieben und erweist sich stets gleichbleibend hoch. Ebenso ist die Körpertemperatur, obgleich das Tier nur unvollkommen zugedeckt war, nur unwesentlich gesunken.

Isovaleriansäurementhylester

ist eine farblose stark pfefferminzartig riechende Flüssigkeit; unlöslich in Wasser, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, siedet bei 150°.

Dieses Präparat wurde bereits von Harras an Fröschen und Kaninchen in zahlreichen Versuchen geprüft. Er schildert das Vergiftungsbild an Fröschen fast genau so, wie wir es oben für den Isovaleriansäurebornylester kennen gelernt haben. Er sagt darüber : « das ganze Bild macht den Eindruck eines Zustandes schwerster Benommenheit und nicht eigentlich motorischer Paralyse. » Interessant ist es, dass er auch bei diesem Präparat einmal nach mehrstündiger Vergiftung Streckkrämpfe und klonische Zuckungen der Extremitäten beobachtete.

Ebenso sah er bei Kaninchen nach subkutaner Darreichung von Dosen bis zu 3 gr. nichts weiter als eine gewisse Erregung und Unruhe. Nach intravenöser Injektion geht das Tier unter allmählich zunehmender



Schwäche, Ataxie und Dyspnoe nach einigen Stunden an Lungenoedem zu Grunde.

Mit diesen Versuchen von HARRAS stimmen auch die meinen vollkommen überein. Ich will mich daher darauf beschränken, nur das Protokoll eines Blutdruckversuches mitzuteilen.

Versuch XIV.

Kaninchen ♀, K. G. 2000 gr., kommt d. 29. I. ans Kymographion.

Vm.	11 h. 30'	B. D. :	115.		
	11 h. 38'	»	108,	K. T. :	36°9, Z. T. : 19°0.
	11 h. 44'	»	104, *subkutane Injektion* von *2,0 gr.*		
	11 h. 54'	»	101,	K. T. :	37°2, Augen tränen.
	11 h. 59'	»	106,	»	37°2, Z. T. : 19°0.
Nm.	12 h. 5'	»	106,	»	37°2.
	12 h. 10'	»	106,	»	37°2.
	12 h. 25'	»	112,	»	37°2, starkes Tränen der Augen.
	12 h. 35'	»	106,	»	37°2.
	12 h. 40'	»	106,	»	37°2.
	12 h. 50'	»	106,	»	37°2.
	1 h. 0'	»	104,	»	37°4, starkes Tränen.
	1 h. 13'	»	109,	»	37°45, *Injektion : 4,0 gr.*
	1 h. 17'	»	106,	»	37°45.
	1 h. 22'	»	106,	»	37°45.
	1 h. 37'	»	104,	»	37°55.
	2 h. 0'	»	108.		
	2 h. 20'	»	112.		
	2 h. 40'	»	110.		
	3 h. 0'	»	110.		
	3 h. 20'	»	112.		
	3 h. 40'	»	112, gelegentlich plötzliche Steigerungen bis 124 mit folgendem raschen Absinken auf die Durchschnittshöhe.		
	3 h. 50'	»	112.		
	4 h. 0'	»	108.		
	4 h. 10'	»	112.		
	4 h. 30'	»	112.		
	4 h. 50'	»	114.		
	5 h. 40'	»	112, immer noch diese plötzlichen Anstiege, K. T. : **37°2!**		

Das Tier wird vom Kymographion genommen.

30. I., das Tier ist anscheinend normal und frisst gut.

31. I., desgl., jedoch ist das Körpergewicht gesunken. K. G. : 1725 gr.

1. II., das Tier sieht schlecht aus. K. G. : 1630 gr.

3. II., das Tier sieht sehr schlecht aus, hat keinen Appetit. K. G. : 1480 gr.

5. II., Vm., liegt das Tier im Sterben. Es wird sofort obduciert.

Sektionsbefund : Beide Lungen voller Blutungen und disseminirter Entzündungen.

— Nieren: Oberfläche fleckig, auf dem Schnitt erscheint die Rinde stark verschmälert, die Zeichung des Markes ist verwaschen und kaum zu erkennen. — Muskatnussleber. — Därme voll flüssiger Massen.

Wir sehen demnach bei den Estern der Baldriansäure im Gegensatz zu der Säure selbst bezw. deren Neutralsalzen Wirkungen, welche dem entsprechen, was wir oben als das Wirkungsbild des Baldrians bezeichnet haben.

Die Wirkungen der Baldriansäureester sind ungefähr folgendermassen zu charakterisiren:

Beim *Kaltblüter* entwickelt sich eine allgemeine (zentrale), eigenartige motorische Paralyse. Daneben sieht man aber auch eine Irradiation der Reflexe, gelegentlich auch wohl Krämpfe auftreten. Diese letztere Wirkung unterscheidet die Ester wesentlich von der Säure.

Beim *Warmblüter* entwickelt sich zunächst eine allgemeine, wenn auch geringgradige *Aufgeregtheit*, — die nach der Säure ebenfalls fehlt. Zweitens ist das *Verhalten des Blutdrucks* sehr charakteristisch. Er bleibt fortwährend hoch, zeigt sogar in der ersten Zeit nach der Applikation meist eine geringe Steigerung. Erst nach grösseren Dosen und bei länger dauernder Vergiftung entwickelt sich später ein Stadium, welches durch das Auftreten eigenartiger plötzlicher Senkungen, die sofort wieder durch rasche Anstiege gefolgt sind, charakterisirt ist. Ein ganz ähnliches Bild bot uns ja die Blutdruckkurve nach Baldrianöl. Von hohem Interesse ist aber die Tatsache, dass auch bei Tieren, welche stundenlang am Kymographion aufgebunden lagen, dennoch kein Sinken des Blutdrucks eintrat, was doch nach so langer Zeit bei normalen Tieren die Regel ist.

Ein ganz analoges Verhalten zeigte die *Körpertemperatur*. Auch diese blieb bei derartig aufgebundenen Tieren, auch wenn sie nur höchst mangelhaft zugedeckt waren, stundenlang auf ihrer Höhe.

Beim Menthylester scheint, wie das zuletzt mitgeteilte Protokoll ergiebt, noch eine sehr ausgesprochene Blut, bezw. Protoplasmagiftwirkung hinzuzukommen.

Indessen trotz der vielen Analogieen zwischen den Wirkungen der Baldrianester und denen der Präparate aus der Gesamtdroge, sind wir doch nicht berechtigt die in der Droge bezw. dem Oel enthaltenen Baldrianester ohne Weiteres als die Träger der Wirkung zu bezeichnen. Wie oben schon mitgeteilt, ist ja die Menge der z. B. im Oel enthaltenen Ester im Vergleich zu den anderen Substanzen nur eine sehr geringe. Beruhte also die ganze Wirkung des Oeles auf diesen Estern, so müssten diese, namentlich der im Oel vorhandene Bornylester, quantitativ bedeutend stärker wirksam sein als das Oel. Dies ist aber, wie die mitgeteilten Proto-



kolle zeigen, durchaus nicht der Fall. Wir müssen also für die Wirksamkeit des Oeles und der Gesamtdroge auch noch andere Componenten verantwortlich machen; höchstens dürfen wir den Bornylester als *eine* der wirksamen Substanzen bezeichnen.

Wir gingen nun daran zu untersuchen, ob sich jene Wirkungen, die wir als characteristisch für die « Baldrianwirkung » erkannt hatten, auch noch bei anderen Abkömmlingen der Valeriansäure wiederfänden. Ich wurde hierbei sehr wesentlich von Herrn Dr. A. Liebrecht, in Frankfurt a/M., unterstützt, welcher eine sehr grosse Zahl von Valerianpräparaten für unsere Untersuchungen herstellte.

Von den verschiedenen Gruppen, welche untersucht wurden, fanden wir nur bei einer, nämlich den Amiden der Valeriansäure ausgesprochene « Baldrianwirkungen ». Ich will daher über diese Gruppe zuerst berichten.

Die Amide der Valeriansäure.

Zur Untersuchung kamen: *Valeramid, Valeraethylamid, Valerdimethylamid, Valerdiaethylamid, Valerdipropylamid, Valerdiamylamid* und *Valermenthylamid.* Einige von ihnen, nämlich Valeramid, Valeraethylamid, Valerdimethylamid und Valerdiaethylamid wurden im hiesigen Institut auch von Harras untersucht. Derselbe hat über seine Befunde bereits in der wiederholt erwähnten Arbeit berichtet. Ich werde mich in Folgendem daher kurz fassen und von meinen Versuchen nur jene erwähnen, welche als eine Ergänzung der Harras'schen dienen können.

Valeramid.

$CH_3.(CH_2)_3.CO.NH_2$. — Aussehen und physikalisches Verhalten siehe bei Harras.

An einigen *Kaninchen* von 1400 bis 1600 gr. wurde nach subkutaner Application von 0,25 bis 1,0 gr. in 5 bis 18 c.c. Wasser gelöst, nichts weiter beobachtet als eine gewisse Aufregung. Nach 3 gr. sah Harras bei einem 1825 gr. schweren Kaninchen Taumeln und Schwanken.

Auch beim *Frosch* beobachtete er Lähmung und Erlöschen der Reflexe, daneben aber auch Muskelflimmern, Tremor und klonische Krämpfe.

Valeraethylamid.

$CH_3.(CH_2)_3CO.NH.(C_2H_5)$. — Beschreibung der Substanz siehe bei Harras.

Beim *Frosch* fand dieser Verminderung der Atemtätigkeit, der Reflexe und der Motilität schliesslich Lähmung bei erhaltener Sensibilität.



Kaninchen boten das gleiche Bild einer motorischen Parese wie nach Valeramid, jedoch in höherem Grade, ausserdem zeigten sie Zuckungen, Reflexübererregbarkeit (aber Schwinden des Pupillarreflexes) und Zittern.

Bei einem Blutdruckversuche an einem 1500 gr. schweren Kaninchen sank nach subkutaner Injektion von 0,5 gr. der Blutdruck innerhalb 15 Minuten von 98 auf 86 mm. Hg., dann innerhalb weiterer 2 Stunden auf 82 mm. Hg.

VALERDIMETHYLAMID.

$CH_3.(CH_2)_3.CO.N(CH_3)_2$.— Ueber die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Substanz siehe bei HARRAS.

Am *Frosch* bewirkte das Präparat zu 0,1 gr. in 10 %-Lösung in den Kehllymphsack gespritzt, nach 5 Minuten Stupor; doch macht das Tier noch spontane Bewegungen, denen aber ein Intentionszittern vorausgeht. Nach 12 Minuten ist das Tier vollkommen gelähmt, während das Herz noch gut schlägt. Erst nach 4 Stunden erfolgt Herzstillstand.

Dieses lange Intaktbleiben des Herzens sieht man noch deutlicher nach kleineren Dosen. Nach 0,05 gr. trat nach 16 Minuten vollständige Lähmung ein, das Herz schlug aber noch 3 Tage lang.

Auf noch kleinere Dosen sieht man das nach grösseren Dosen nur angedeutete Stadium der Erregung im Anfang der Wirkung deutlicher ausgeprägt. So zeigte ein Frosch auf 0,02 gr. nach einer halben Stunde Stupor, sodass er sich auf den Rücken legen liess, bei guter Atmung, daneben aber deutliche Irradiationen der Reflexe und Intentionszittern. Nach einer weiteren halben Stunde waren die Lähmungserscheinungen kaum weiter fortgeschritten, dagegen bestand ausgesprochene Reflexübererregbarkeit.

Beim *Kaninchen* lässt sich das geschilderte Anfangsstadium kaum beobachten. Auf 0,25 gr. pro Kgr. Tier subkutan in 5 %-Lösung sieht man zwar nach einigen Minuten eine gewisse Unruhe; eine weitere Wirkung kommt nicht zu stande.

Auf grössere Dosen entwickelt sich dann bald Narkose, wie aus folgendem Protokoll zu ersehen ist.

Versuch XV.

Kaninchen ♂, K. G. 2000 gr., erhält

Nm. 12 h. 50′, 1,5 gr. Valerdimethylamid in 10 c.c. Wasser subkutan injicirt. Die Injektion ist anscheinend reizlos.

1 h. 0′, das Tier torkelt und sitzt mit auf die Unterlage gesenktem Kopf da.

1 h. 3′, das Tier ist sehr schwach und liegt mit dem Vorderkörper auf der Seite



Nm. 1 h. 5', es lässt sich auf die Seite legen und ist ganz schlaff.
1 h. 10', das Tier ist anscheinend völlig betäubt, reagiert kaum noch auf schmerzhafte Reize, Kornealreflex ist vorhanden, Atmung und Herzschlag intakt; A. F. : 48, P. F. : 200.
1 h. 28', dasselbe Bild, A. F. : 44, P. F. : 152.
1 h. 32', das Tier versucht sich aufzurichten, bleibt aber umgelegt wieder ruhig liegen.
1 h. 50', es setzt sich auf und wird munter.

Dasselbe Bild der Narkose erhält man nach Darreichung des Präparates per os, doch sind alsdann grössere Dosen notwendig : etwa 3 gr. pro Kgr. Tier.

Das Verhalten des *Blutdrucks* ist aus folgenden Versuchen zu ersehen :

Versuch XVI.

Dasselbe Kaninchen wie in Versuch XV. wird ans Kymographion gelegt.

Nm. 1 h. 5', B. D. : 92.
1 h. 7', » 92, 1,5 gr. Valerdimethylamid subkutan.
1 h. 10', » 90.
1 h. 12', » 92.
1 h. 14', » 90.
1 h. 18', » 84.
1 h. 22', » 94, völlige Schlaffheit der Muskeln, Kornealreflex erhalten.
1 h. 28', » 80.
1 h. 31', » 82.
1 h. 36', » 84.
1 h. 49', » 82, auf schmerzhafte Reize an der Nasenschleimhaut reagirt das Tier nur mit vorübergehender leichter B. D.-Steigerung. Kornealreflex verschwunden, also Narkose.
2 h. 1', » 84.
2 h. 15', » 84, die Narkose schwindet, der Versuch wird abgebrochen.

Der Blutdruck wird also durch eine eben narkotisirende Dosis kaum beeinflusst. Nach grossen Dosen — auch per os gereicht — kommt es jedoch zu Blutdrucksenkung und schliesslich Herzstillstand.

Versuch XVII.

Kaninchen ♂, K. G. 1520 gr., kommt ans Kymographion.

Nm. 12 h. 20', B. D. : 84.
12 h. 25', » 84, Eingiessung von 4,0 gr. Valerdimethylamid in 30 c.c. Wasser gelöst mittels Schlundsonde in den Magen.
12 h. 27', » 52.
12 h. 30', » 78.
12 h. 32', » 50, tiefe Narkose.
12 h. 34', » 38.
12 h. 37', » 18.

Nm. 12 h. 38', » 14.
12 h. 40', » 18.
12 h. 41', » 6.
12 h. 42', Herzstillstand.

Die sofort vorgenommene Sektion zeigt nichts als Stauung in den Unterleibsorganen. Die Schleimhaut ist kaum gerötet.

Da es nicht gelang durch subkutane Applikation oder Darreichung per os beim Warmblüter das beim Frosch so deutlich ausgeprägte erste Stadium der gesteigerten Reflextätigkeit zu erhalten, so wurden noch einige Versuche angestellt das Mittel *perkutan* einzuverleiben.

Valerdimethylamid ist sowohl mit Wasser als mit Oel unbegrenzt mischbar, sodass eine Aufnahme durch die unverletzte Epidermis wohl möglich ist. Es wurden daher Verreibungen des Präparates in verschiedenen Konzentrationen mit Olivenöl und mit Lanolin und schliesslich auch das unverdünnte reine Präparat Kaninchen auf glattrasierte Hautstellen eingerieben. Indessen trat hiernach niemals eine Wirkung ein.

Während das Valeramid und die bis jetzt besprochenen Derivate desselben beim Warmblüter also nichts von einem erregenden Anfangsstadium zeigen, wie wir es beim Kaltblüter sehen und bei den Estern der Valeriansäure auch beim Warmblüter beobachtet haben, wird bei den höher alkylirten Amiden dieses Stadium so deutlich ausgeprägt, dass es überhaupt das ganze Vergiftungsbild beherrscht, während die narkotische Wirkung beim Warmblüter mehr in den Hintergrund tritt.

VALERDIAETHYLAMID.

$CH_3(CH_2)_3.CO.N(C_2H_5)_2$, eine farblose Flüssigkeit von eigenartigem, fenchelähnlichen Geruch und scharfem, brennenden Geschmack, ist zu etwa 7 % in Wasser löslich, mit Aether, Alkohol und Olivenöl in unbegrenztem Verhältnis mischbar, Sp. 207 bis 210°.

Das Präparat ist von HARRAS bereits untersucht worden, jedoch sind seine Beobachtungen, namentlich inbezug auf die Wirkungen kleiner Dosen, zu ergänzen.

Frösche (Rana fusca und Rana esculenta) reagiren auf 0,01 gr. mit allgemeiner Parese. Sie sitzen schon nach einer Viertelstunde stumpf da, der Kopf liegt auf dem Boden. Nach einer weiteren Viertelstunde steht die Atmung; jedoch lässt sich das Tier nicht auf den Rücken legen, im Gegenteil zeigt es beim Versuch es umzulegen wie überhaupt beim Anfassen deutliche Irradiationen der Reflexe und eine gewisse nervöse Unruhe, welche eine zeitlang nach dem Anfassen anhält. Sonst liegt das Tier stumpfsinnig da; es erholt sich im Verlauf einiger Stunden vollständig.



Nach grösseren Dosen : 0,02 gr. tritt nach wenigen Minuten allgemeine (zentrale) motorische Lähmung ein, von der jedoch das Herz zunächst nicht betroffen wird. Erst nach 24, manchmal auch erst nach 48 Stunden erfolgt Herzstillstand.

Am *Warmblüter* hat HARRAS eine eigentümliche nervöse Erregung festgestellt, welche nach grossen Dosen in direkte Krämpfe überging, welche den Tod des Tieres herbeiführen konnten. Sonst schloss sich an das Krampfstadium eine vollkommene Narkose mit Lähmung der willkürlichen Motilität, jedoch teilweise erhaltenen Reflexen.

Aehnliches zeigten meine Versuche am Kaninchen, von denen einige Protokolle folgen sollen.

Versuch XVIII.

Kaninchen ♀, K. G. 1320 gr.

Vm. 11 h. 26', 0,25 gr. Valerdiaethylamid in 5 % Lösung subkutan.

11 h. 30', das Tier ist sichtlich aufgeregt, die Atmung leicht dyspnoïsch.

11 h. 46', die Aufregung ist sehr stark geworden; fortwährende Unruhe.

11 h. 50', stark reflexübererregbar, springt manchmal hoch in die Höhe; Löffel aufgerichtet, ihre Gefässe stark gefüllt, Atmung beschleunigt;

Nm. 12 h 15', dasselbe Bild, Dyspnoe hat zugenommen.

12 h. 25', Löffelgefässe sind bald (namentlich nach einer starken Muskelaktion : Sprung) maximal verengt, im nächsten Moment maximal erweitert. Dieses Spiel aber auch beim Stillsitzen zu beobachten.

12 h. 45', Empfindsamkeit und Aufregung hat noch zugenommen. Auf Reizung (Anfassen) erfolgt mitunter Schreien.

1 h. 0', dasselbe Bild. Das Tier macht fortwährend Männchen und verfolgt mit Neugierde alles, was im Zimmer und vor dem Fenster vorgeht.

1 h. 15', das Tier wird etwas ruhiger.

2 h. 15', anscheinénd wieder normal.

Die Wirkung einer grösseren Dosis zeigt folgendes Protokoll.

Versuch XIX.

Kaninchen ♀, K. G. 2300 gr.

Nm. 5 h. 30', 0,75 gr. Valerdiaethylamid in 5 % Lösung subkutan.

5 h. 35', die Unruhe beginnt, das Tier macht Männchen, fällt aber dabei manchmal um.

5 h. 38', heftiger Bewegungsdrang, rennt gegen die Scheiben des Käfigs.

5 h. 39', Zittern am ganzen Körper, Dyspnoe.

5 h. 40', das Tier stürzt um, und es beginnen heftige Krämpfe, zunächst Drehbewegungen, dann Laufkrämpfe, Opisthotonus, Streckrämpfe über den ganzen Körper.

5 h. 42', fortwährend Krämpfe, Pupillen eng, Reflexe erhalten, Dyspnoe, stürmische Herztätigkeit.

5 h. 43', erneuter starker Anfall, dabei vorübergehend Atmungsstillstand.



Nm. 5 h. 46', das Tier liegt auf der Seite, fortwährend in Zuckungen und Krämpfen, die in den verschiedensten Formen als allgemeine zeitweilig klonische Krämpfe oder als lokalisierte Krämpfe (Kau-, Lauf-, Nickkrämpfe, Trismus, Opistotonus), auftreten. Dabei fortwährend stärkste Dyspnoe, niemals Atemstillstand, Reflexe erhalten.

5 h. 58', die Krämpfe lassen etwas nach, es tritt Erschöpfung ein, die Atmung wird selten, Reflexe erhalten.

5 h. 59', nur noch einzelne schnappende Atemzüge.

6 h. 0', das Tier ist tot. Die sofort vorgenommene Obduktion ergiebt nur starke Füllung der Bauchgefässe und venöse Stauung.

Weitere Versuche haben gezeigt, dass dieselbe eigenartige Erregung, nur in schwächerem Masse, auch schon auf geringere Dosen (0,1 gr. : 1 Kgr. Tier) auftritt, Namentlich ist das Spiel der Löffelgefässe schon zu beobachten, wenn auch die anderen Erregungserscheinungen noch sehr gering sind. Eine Abstumpfung dagegen scheint nicht so leicht einzutreten. Man kann bei demselben Tier durch wiederholte kleine Gaben immer wieder dasselbe Wirkungsbild hervorrufen.

Auch nach der Darreichung per os kann man die gleiche Wirkung erzielen. Natürlich sind alsdann grössere Dosen notwendig. Man braucht vom Magen aus etwa 0,5 gr. pro Kgr. Tier. Bei dieser Darreichung sieht man nicht selten nach einem leichten Erregungsstadium einen stuporösen Zustand auftreten, der einige Stunden anhält.

Das Verhalten der *Reflexe* ist nicht bei allen Tieren das gleiche. Während meist, wie oben mitgeteilt, die Reflexe erhalten bleiben, war bei einem Tier, welches zur besseren Beobachtung während des Versuches aufgebunden war auf 0,25 gr. subkutan der Kornealreflex nach 25 Minuten vorübergehend erloschen.

Bei diesem Tier wurde auch das Verhalten der *Eigenwärme* kontrolliert. Die Wärmeproduktion ist anscheinend während des Erregungsstadiums (wie bei allen Krampfgiften) infolge der starken Muskeltätigkeit gesteigert (1). Daneben findet aber auch infolge der zu Abkühlung führenden Körperstellungen des Tieres (aufgerichtete Löffel, gespreizte Haltung der Extremitäten), der starken Dyspnoe und der zeitweilig reichlichen Blutfüllung der Hautgefässe eine vermehrte Wärmeabgabe statt. Daher wird sich, je nachdem die letztgenannten Momente oder die Vermehrung der Muskeltätigkeit überwiegen, die Eigenwärme des Tieres entweder

(1) Anmerkung : Näheres über das Verhalten der Eigenwärme nach krampferzeugenden Giften siehe in meiner Arbeit : *Die Aenderungen der Eigenwärme während der Strychninvergiftung*. Dieses Archiv., Bd. V., S. 111.

vermindert oder vermehrt erweisen. Meist scheint — so lange nicht Erschöpfung nach heftigen Krämpfen eingetreten ist — das letztere der Fall zu sein. Aufgebundene ungenügend zugedeckte Tiere zeigen nach Applikation dieses Präparates auch längere Zeit keine oder doch nur sehr geringe Abkühlung. So sank auch bei dem erwähnten Kaninchen die Eigenwärme innerhalb 3 Stunden nur um 0,3° während die Zimmertemperatur constant 18,5°, aufwies.

Auch andere Warmblüter reagiren auf Valerdiaethylamid in gleicher Weise wie Kaninchen. So zeigte eine Katze von 3500 gr. auf 0,5 gr. subkutan schon nach 10 Minuten starke Erregung, die sich immer mehr steigerte. Das Tier lief jammernd im Käfig umher, kletterte an den Stäben der Wände und der Decke herum dabei waren Ohren und Schwanz in fortwährender Bewegung. Gelegentlich machte die Katze auch einige groteske Sprünge. Dabei besteht Dyspnoe und fortwährender heftiger Speichelfluss. Dieser Zustand hielt beinahe 2 Stunden lang an.

Das Verhalten des *Blutdrucks* wurde an einer Anzahl Kymographionversuche geprüft. Dabei zeigte sich, dass nach *grossen* Dosen, wie auch Harras schon mitgeteilt hat, der Blutdruck infolge allmählich eintretenden Herzstillstandes sinkt.

Versuch XX.

Kaninchen ♀, K. G.: 1300 gr.

Vm.	11 h. 50',	B. D.:	96.
	11 h. 52',	»	100.
	11 h. 54',	»	102.
	11 h. 58',	»	98, subkutane Injektion von 0,5 gr. Valerdiaethylamid. Das Tier wird dabei unruhig, und der B. D. steigt vorübergehend, um gleich wieder zu fallen.
	12 h. 0',	»	90, sinkt rapide.
Nm.	12 h. 1',	»	42.
	12 h. 2',	»	38, Atmung seltener.
	12 h. 3',	»	30.
	12 h. 4',	»	20, Atemzüge ganz vereinzelt, Herzstillstand, Tod.

Auf *kleinere* Dosen zeigt dagegen der Blutdruck regelmässig eine deutliche länger andauernde Steigung.

Versuch XXI.

Kaninchen ♂, K. G.: 2450 gr.

Nm.	12 h. 1',	B. D.:	86.
	12 h. 5',	»	80.

Nm. 12 h. 7', » 86, subkutane Injektion von 0,2 gr. Valerdiaethylamid in 5 %-Lösung.
12 h. 15', » 82, Atmung etwas forcirter, manchmal kleine Erregungen mit vorübergehender B. D. Steigerung.
12 h. 17', » 84.
12 h. 19', » 90.
12 h. 20', » 92.
12 h. 21', B. D. : 94, B. D. noch schwankend, aber allmählich steigend. Das Tier ist sehr empfindlich, reagirt auch auf leichte Erschütterung und rein akustische Reize mit B. D.-Steigung und forcirter Atmung.
12 h. 25', » 102.
12 h. 26', » 105.
12 h. 28', » 108, Löffelgefässe stark gefüllt, Atmung dyspnoïsch.
12 h. 32', » 102.
12 h. 35', » 98, immer noch starke Dyspnoe.
12 h. 38', » 98.
12 h. 42', » 98, die Blutdruckkurve zeigt gelegentlich jene eigenartigen, oben schon geschilderten regelmässigen Schwankungen.
12 h. 46', » 94.
1 h. 15', » 80, das Tier erscheint jetzt ruhiger, doch besteht noch Dyspnoe, der Versuch wird abgebrochen.

Versuch XXII.

Kaninchen ♀, K. G., 1320 gr., kommt ans Kymographion.
Vm. 11 h. 25', B. D. : 92.
11 h. 32', » 94, subkutane Injection : 0,25 gr., K. T. : 37,3°, Z, T. : 19,0°.
11 h. 36', » 90.
11 h. 40', » 110.
11 h. 41', » 115, K. T : 37,25°.
11 h. 42', » 128, das Tier erscheint sehr ruhig : es besteht keine Spur einer Reflexübererregbarkeit, im Gegenteil scheint es gegen gelinde Reize weniger empfindlich zu sein als ein normales Tier.
11 h. 50', » 118, K. T. : 36,8°.
11 h. 54', » 114.
11 h. 57', » 114, Kornealreflex erloschen, K. T. : 36,6°.
Nm. 12 h. 5', » 102, K. T. : 36,5°.
12 h. 18', » 100.
12 h. 22', » 98.
12 h. 30', » 94, K. T. : 36,2°, das Tier wird losgebunden, Kornealreflex fehlt.
12 h. 54', Kornealreflex träge vorhanden.
12 h. 58', Kornealreflex prompt, das Tier erscheint wieder normal.

Bei diesem Versuch ist die Beobachtung interessant, dass der Blutdruck steigt und auch hoch bleibt, während sichtlich keine Erregung mehr

besteht, ja wie das Schwinden des Kornealreflexes beweist, sogar bereits das Stadium der Narkose erreicht ist. Dafür spricht auch das Verhalten der Eigenwärme. Zunächst bleibt die Körpertemperatur auf gleicher Höhe, von 11 h. 50′ ab sinkt sie ziemlich rasch, während gleichzeitig der Kornealreflex verschwindet.

Dasselbe Verhalten des Blutdrucks zeigten auch sämtliche weiteren Versuche am Kymographion. Bei einigen derselben wurde mittels eines Hürthle'schen Federmanometers neben der durch ein Hg.-Manometer registrierten durchschnittlichen Blutdruckkurve die Höhe der einzelnen Herzelevationen aufgeschrieben. Es zeigte sich, dass in Stadien der Blutdrucksteigerung auch regelmässig die Höhe der einzelnen Herzelevationen vergrössert ist. Wir dürfen also die beobachtete Blutdrucksteigerung wohl nicht nur als eine Folge peripherer Gefässverengerung ansehen, sondern müssen vielmehr auch eine direkte Beeinflussung der Herztätigkeit daneben annehmen. Die wiederholt beobachteten regelmässigen Blutdruckschwankungen, welche dem Valerdiaethylamid ebenso wie einigen der oben besprochenen Valerianverbindungen und vor Allem auch den aus der Gesamtdroge hergestellten Präparaten zukommen, muss man jedoch wohl ausschliesslich als eine Folge der wechselnden Füllung der peripheren Gefässe auffassen, wie man sie ja gerade bei diesem Präparat an dem eigentümlichen, oben geschilderten Spiel der Löffelgefässe direkt beobachten kann.

Ausser diesen resorptiven Wirkungen kommt dem Valerdiaethylamid ebenso wie den anderen untersuchten Valerianamiden und Valerianestern noch eine eigenartige *örtliche Wirkung* zu.

Unverdünnt auf Schleimhäute gebracht ist nichts von einer Reizwirkung wahrzunehmen. Jedoch rufen sie beim Einnehmen in unverdünnter Form (ähnlich dem Menthol und der Kampherarten) im Munde, Rachen und Magen zunächst ein intensives Gefühl von Kälte und dann ein kräftiges Brennen hervor, ohne dass aber, wie gesagt, an den betroffenen sichtbaren Schleimhäuten irgend eine pathologisch-anatomische Veränderung wahrzunehmen wäre. In verdünnter Form, z B. in 4 %-wässeriger oder 10 bis 15 % alkoholischer oder öliger Lösung, kommen beim Valerdiaethylamid diese Reizwirkungen nicht mehr zu stande.

VALERDIPROPYLAMID.

$CH_2.(CH_2)_3.CO.N(C_3H_7)_2$, eine farblose, eigenartig riechende Flüssigkeit, rief zu 0,01 gr. in Wasser aufgeschwemmt beim *Frosch* allgemeine

motorische Lähmung hervor. Nach 3 Minuten wird bereits die Rückenlage ertragen, die Reflexerregbarkeit ist vermindert, nach 15 Minuten vollkommene Lähmung bei schwacher Herzaktion. Nach 7 Stunden Herzstillstand in Diastole.

Wirkung aufs *Kaninchen :*

Auf 0,47 gr pro Kgr. Tier, subkutan verabfolgt, sind nach 10 Minuten die Löffelgefässe weit. Nach 20 Minuten zeigt das Tier unbeholfene spontane Bewegungen und Zittern des Kopfes. In den nächsten 2 Stunden macht sich eine allgemeine Schwäche bemerkbar. Dabei nimmt das Zittern an Intensität zu und geht schliesslich in klonische Krämpfe über. Daneben bestehen auch lokalisirte Krämpfe (Opistotonus, Kaumuskelkrämpfe). Das Tier macht währenddessen immer noch Spontanbewegungen. Beim Versuch sich aufzurichten fällt es um, und es setzt ein erneuter Krampfanfall ein. Die Krämpfe haben häufig den Typus der Intentionskrämpfe. Plötzlich erfolgt ein Hechtsprung, dann wieder tonische Krämpfe über den ganzen Körper. Die Atmung ist währenddessen erhalten und dyspnoïsch, der Kornealreflex während der Krämpfe zeitweilig erloschen, die Löffelgefässe bald verengert, bald erweitert. 6 Stunden nach der Injektion liegt das Tier auf der Seite mit zeitweiligen klonischen Zuckungen in den Extremitäten; Atmung regelmässig, Kornealreflex erhalten. Am nächsten Tage sitzt das Tier wieder aufrecht da, doch ist es noch stark aufgeregt und dabei sehr matt. Es ist äusserst schreckhaft und macht auch gelegentlich noch plötzliche Sprünge. Im Laufe des zweiten Tages erholt es sich aber vollständig.

Nach 1,0 gr. pro Kgr. Tier verlaufen die Erscheinungen schneller und intensiver. Nach 3 Stunden erfolgt der Tod in Krämpfen.

VALERDIAMYLAMID.

$CH_3(CH_2)_3.CO.N(C_4H_9)_2$, farblose eigenartig riechende Flüssigkeit, in Wasser ganz unlöslich, Sp. 270 bis 275°.

Wirkung auf den *Frosch :*

0,01 bis 0,02 gr rufen allmählich sich entwickelnde, zentrale motorische Lähmung hervor, welcher geringe Reflexübererregbarkeit vorausgeht; nach 0,01 gr. sieht man gelegentlich auch tonische Krämpfe. Auf 0,02 gr. Lähmung der Atmung und des Herzens.

Am *Kaninchen* erwiesen sich selbst 1,5 gr. pro Kgr. Tier als unwirksam.

VALERMENTHYLAMID.

$CH_3(CH_2)_3.CONH(C_{10}H_{19})$, ein weisses in Wasser unlösliches Pulver von stark pfefferminzartigem Geruch, Sp. 310°, wurde von HARRAS

geprüft. Es erwies sich in Dosen von 0,05 gr. beim Frosch und 2,0 gr. beim Kaninchen als unwirksam.

Uebersehen wir nunmehr *die Wirkungen der untersuchten Amide der Valeriansäure,* so wächst ihre Intensität sichtlich mit der Einführung von neuen Alkylgruppen in den NH_3-Rest. Nur Valerdiamylamid scheint eine Ausnahme zu machen Es ist trotz seines grossen Moleküls nur wenig wirksam. Dieses Verhalten dürfte bedingt sein durch seine physikalischen Eigenschaften. Valerdiamylamid ist nämlich fast unlöslich in Wasser und findet daher nur recht ungünstige Lösungs- und Resorptionsbedingungen im Organismus

Dies zeigt sich auch, wenn man die *Schwellenwerte* dieser Substanzen inbezug auf ihre narkotischen Eigenschaften mit den *Teilungcoefficienten* in Wasser und Oel vergleicht.

Die *Schwellenwerte* wurden nach dem Beispiel von HANS MEYER und OVERTON an kleinen Fröschen festgestellt, welche in entsprechend verdünnten Normallösungen gehalten wurden. Die Schwellenwerte sind also bezogen aufs Molekulargewicht.

Die *Teilungscoefficient* C = f : w wurde ermittelt, indem wässerige Normallösungen mit gleichen Quantitäten gereinigten Olivenöls 12 St. lang in einem gleichmässig temperirten Kellerraum von 20°C im Schüttelapparat geschüttelt wurden In der wässerigen Lösung wurde alsdann nach dem Absetzen der Gehalt an gelöster Substanz quantitativ bestimmt.

Die so gewonnenen Zahlen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

SUBSTANZ	TEILUNGSCOËFFICIENT	SCHWELLENWERT
Valeramid	0,313	0,111
Valeraethylamid . .	0,2536	0,04
Valerdimethylamid .	0,4163	0,0196
Valerdiaethylamid. .	5,7965	0,00584
Valerdipropylamid .	4,35 (?)	0,000725

Vom Valerdiamylamid liess sich weder ein Schwellenwert noch ein Teilungscoëfficient ermitteln. Die Löslichkeit in Wasser und daher auch seine Wirksamkeit waren zu gering, um sie quantitativ feststellen zu können. Ueberhaupt weisen die genannten Substanzen, welche sämtlich in jedem Verhältnis mit Oel mischbar sind, recht verschiedene Grade von Wasserlöslichkeit auf. Valeramid und Valeraethylamid lösen sich in Wasser



ca. 1 : 10 bezw. 1 : 20, Valerdimethylamid ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar, Valerdiaethylamid nur 1 : 24 und Valerdipropylamid gar nur zu 1 : 140.

Auf obiger Tabelle sehen wir ungefähre Uebereinstimming zwischen Teilungscoëfficienten und Schwellenwerten. Die Zahl 4,35 für den Teilungscoëfficient von Valerdipropylamid ist wohl nicht ganz zuverlässig, weil bei den ausserordentlich dünnen Lösungen, mit denen man bei dieser nur wenig wasserlöslichen Substanz arbeiten muss, die Versuchsfehler bei der quantitativen Analyse (es wurden stets N-Bestimmungen gemacht) von zu grossem Einflusse sind.

Es scheint daher auch obige Tabelle wiederum eine Bestätigung der Meyer Oeverton'schen Theorie zu geben.

Wir sehen ferner an den Beispielen dieser Substanzen wie sehr ein Präparat in seiner Wirksamkeit durch die Verhältnisse der Resorption und Elimination, die es im Körper findet, beeinflusst wird. Trotz des durch sein physikalisches Verhalten bedingten niedrigen Schwellenwertes vermag Valerdipropylamid seine hohen narkotischen Eigenschaften im Tierkörper nicht zu entwickeln, offenbar infolge seiner geringen Wasserlöslichkeit. Und Valerdimethylamid, welches sich unbegrenzt mit Wasser mischt und sicher sehr leicht resorbiert wird, kann keine intensiven Wirkungen enfalten, weil es eben wegen seiner immensen Wasser- und Oellöslichkeit ziemlich gleichmässig im ganzen Körper sich verteilen muss und daher an keiner Stelle eine Konzentration erreicht, welche zur Entfaltung einer physiologischen Wirkung ausreicht.

Die wirksamste Substanz aus dieser Gruppe ist demnach entschieden das *Valerdiaethylamid*, welches bei einem recht niedrigen Schwellenwert (und hohem Teilungscoëfficienten) auch noch eine genügende Wasserlöslichkeit besitzt, um in grösserer, zur Wirkung ausreichender Menge zur Resorption zu kommen.

Wir sehen daher auch die physiologischen Wirkungen gerade bei dieser Substanz am mannigfachsten ausgeprägt, und *wir begegnen beim Valerdiaethylamid wieder jenen Wirkungen, die wir oben als typisch für die Baldrianwirkung bezeichnet haben* und die wir ausser bei den aus der Gesammtdroge hergestellten Präparaten auch in den Estern der Baldriansäure — wenn auch in abgeschwächter Form — beobachten konnten.

Es wurden noch eine grössere Zahl anderer Verbindungen der Valeriansäure untersucht. Doch konnte bei keiner irgend eine für die Valerylkomponente charakteristische Wirkung festgestellt werden.



Valeraldehyd,

eine farblose, eigenartig riechende, in Wasser wenig lösliche Substanz. Sie erwies sich am Kaninchen in Dosen von 1,6 gr. pro Kgr. Tier als schlafmachend Jedoch wirkte sie in dieser Dosis bereits herzlähmend und tötlich. Kleinere Dosen waren unwirksam.

Valeryluretham,

weisse hygroskopische Plättchen, in Wasser unlöslich.

Zu 1,3 gr pro Kgr Tier subkutan gegeben, ruft es beim Kaninchen nach 10 Minuten einen eigentümlich hypnotischen Zustand mit ausgesprochen kataleptischer Starre hervor, der 6 bis 8 Stunden anhält Die Reflexe sind dabei erhalten.

Bei innerlicher Darreichung war die doppelte Gabe notwendig.

Hunde gelang es nicht bei innerlicher Darreichung zu narkotisiren.

Valerylamylurethan,

wasserunlösliche, farblose Flüssigkeit, am Kaninchen ungefähr in denselben Dosen wirksam wie die vorige Substanz.

Valerylsalicylsäure,

weisse krystallinische Plättchen, mit Alkalien gut wasserlösliche Salze bildend. Das Präparat, welches angenehm schmeckt, auch im Rachen und Magen nicht brennt wie salicylsaures Natron, sondern in diesem Punkte der Acetylsalicylsäure sehr ähnlich ist, zeigt am Kaninchen auf das Nervensystem und den Blutdruck dieselben Wirkungen wie reine Salicylsäure Die wirksamen Dosen sind entsprechend dem Gehalt an Salicylsäure höher.

Von anderen noch ausserdem geprüften Verbindungen der Valeriansäure seien erwähnt :

Valerylharnstoff, weisse krystallinische Plättchen.

Valeryltetrahydrochinolin, rote, schwerbewegliche Flüssigkeit, Sp. 178°.

Valeriansäurepiperidid, gelbe Flüssigkeit, Sp 138°.

Chloralvaleramid, weisses krystullinisches Pulver.

Bromvaleramid, weisse krystallinische Plättchen.

Bromvaleriansäurementhylester, gelbe Flüssigkeit.

Bromvalerylaminoantipyrin, gelbliches krystallinisches Pulver.

Bromvaleriansaures Zink, hygroskopisches, weisses krystallinisches Pulver.

Alle diese Substanzen zeigten abgesehen vom Valerylharnstoff, welcher ganz unwirksam war, nur die Wirkungen ihrer anderen Komponenten Von irgendwelchen für die Baldrianwirkung charakteristischen Eigenschaften war nichts zu finden.

Therapeutische Verwendbarkeit der Baldrianpräparate.

Als « Baldrianwirkungen » können wir also nach den obigen Untersuchungen folgende bezeichnen :

1) eine erregende Wirkung auf die Psyche,

2) eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem in kleinen Dosen,

3) nach grossen Dosen eine zentrale motorische und sensible Lähmung und Aufhebung der Reflextätigkeit. Letztere kann gelegentlich auch schon nach kleineren Gaben angedeutet sein.

4) eine blutdrucksteigernde Wirkung in kleinen Dosen, bedingt einerseits durch eine Wirkung auf die Vasomotion (Verengerung der peripheren Gefässe), andererseits durch eine erregende Wirkung auf die Herztätigkeit selbst,

5) eine blutdrucksenkende Wirkung in grossen Dosen, bedingt durch vasomotorische Lähmung und direkte Schädigung des Herzens,

6) kurzdauernde Senkungen des Blutdrucks in regelmässigen Intervallen schon nach kleinen Dosen. (Die Blutdruckkurve zeigt die eigentümlichen oben schon geschilderten « Wellen ».) Diese sind bedingt durch momentane Erweiterungen der peripheren Gefässe, wie beim Valerdiaethylamid an dem Verhalten der Löffelgefässe beim Kaninchen direkt zu sehen ist.

Hieraus leiten sich von selbst all die Indikationen ab, aus denen schon längst von der praktischen Medizin Baldrianpräparate verwandt werden. Sie sind vor allem dort angezeigt, wo es sich darum handelt, einen Einfluss auf die Vasomotion auszuüben. Wie weit sich auch die viel geübte Verwendung des Baldrians bei der Hysterie mit dieser Indikation deckt oder wie weit hier die eigenartige Wirkung der Baldrianpräparate auf die Psyche in Frage kommt, das zu erörtern kann nicht unsere Aufgabe sein.

Wohl aber ist noch ein anderer Punkt zu besprechen, die Frage nach der *Haltbarkeit* der verschiedenen Baldrianpräparate.

KOCHMANN (1) hat jüngst in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Untersuchung gezeigt, dass sämtliche aus der Gesamtdroge hergestellten Präparate : Infuse, Dialysate, Tinkturen sich in sehr kurzer Zeit beim Stehen an der Luft zersetzen, ihre ursprüngliche alkalische oder schwach saure Reaktion verlieren und — durch Titration zahlen-

(1) M. KOCHMANN : *Ueber die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate.* Deutsche med. Wochenschr., 1904, N. 2.



mässig festzustellen — stärker sauer werden. Dieselbe Zersetzung zeigt das Baldrianöl, bei welchem sie schon lange bekannt ist. Die Ester der flüchtigen Fettsäuren, besonders der Valeriansäure spalten sich in die Alkohole und die flüchtigen Säuren (Verseifung). Je nachdem nun in dem Präparat schwerer oder leichter flüchtige Säuren vorhanden sind, nehmen die Präparate unter den Einfluse der Luft und besonders des Wassers einen höheren oder geringeren Säuregrad an, als sie ursprünchlich besessen hatten.

Nach unseren obigen Auseinandersetzungen kommt aber der hierbei entstehenden Valeriansäure (und noch weniger anderen sich bildenden Fettsäuren) irgend etwas der typischen und therapeutisch erwünschten Baldrianwirkungen zu. Mit dem Verschwinden der, wie wir oben gesehen haben, wirksamen Ester und dem Auftreten grösserer Mengen von Säuren muss also die Wirksamkeit der Baldrianpräparate abnehmen. Es ist daher ohne Weiteres klar, dass die verschiedenen aus der Gesamtdroge hergestellten Präparate (wie sie sich im Handel befinden) von recht verschiedenartiger Wirksamkeit sein müssen. Aus diesem Umstande mögen sich wohl die häufigen Misserfolge erklären, welche bei der Verwendung derartiger Präparate eintreten und über die von seiten der Praktiker häufig geklagt wird. Aus diesem Grunde ist aber auch das Bestreben gerechtfertigt anstelle dieser leicht zersetzlichen Baldrianpräparate haltbare Verbindungen zur therapeutischen Verwendung einzuführen.

Welche chemische Verbindungen können nun als Baldrianpräparate von gleichbleibender Wirksamkeit empfohlen werden?

Nach den oben mitgeteilten Untersuchungen können nur 2 Gruppen von Abkömmlingen der Valeriansäure in Frage kommen : 1) ihre Ester und 2) einige der Valeramide.

Das Nächstliegende scheint es, sich an die *Ester* zu wenden. Diese besitzen ja, wie wir oben gesehen haben, verhältnismässig reine Baldrianwirkungen, wenn sie auch in der Grösse ihrer Wirksamkeit nicht an die aus der Gesamtdroge hergestellten galenischen Präparate herankommen. Es wäre daher als gerechtfertigt zu bezeichnen, wenn zwei dieser Ester tatsächlich schon als brauchbare Baldrianpräparate empfohlen werden. Die eine Substanz ist der im Baldrianöl enthaltene *Valeriansäurebornylester,* welcher kürzlich unter dem Namen : *Bornyval* eingeführt worden ist. Der andere Ester ist der *Valeriansäurementhylester,* welcher zu gleichen Teilen mit Menthol gemischt als *Validol* im Handel ist.

Indessen muss man von der therapeutischen Verwendung der Ester vollkommen



absehen. Sie sind nämlich ebenfalls *sehr leicht zersetzlich* Es bildet sich ja gerade aus dem Valeriansäurebornylester im Baldrianöl bei seiner sauren Zersetzung die unwirksame Valeriansäure, und auch KOCHMANN hat gerade von diesem Präparat sehr eklatant die Zersetzlichkeit nachgewiesen. Chemisch reiner Valeriansäurebornylester färbte anfangs blaues Lackmuspapier nur ganz schwach rot; benetzte man aber vorher mit dem Ester bestrichenes Lackmuspapier mit destilliertem Wasser, so entstand momentan starke Rotfärbung. Offenbar trat eine augenblickliche hydrolytische Spaltung ein.

Wir müssen uns daher Ersatzmittel für die leicht zersetzlichen galenischen Baldrianpräparate aus der zweitgenannten Gruppe von Valeriansäureverbindungen suchen : den *Amiden* Unter diesen ist nach den oben mitgeteilten Untersuchungen das *Valeriansäurediaethylamid* nach seiner pharmakodynamischen Wirksamkeit wie nach seinem physikalischen Verhalten als das zur therapeutischen Verwendung allein brauchbare Präparat zu bezeichnen Dasselbe ist auch, wie KOCHMANN gezeigt hat, recht haltbar und wird beim Stehen an der Luft und selbst bei stundenlangem Durchleiten von Luft in keiner Weise verändert Mit Recht ist daher dieses Präparat als Arzneimittel eingeführt worden Es befindet sich unter den Namen : *Valyl* im Handel und findet in Dosen von 0,25 gr mehrmals täglich als *haltbares* Baldrianpräparat mannigfache Anwendung Man giebt es wegen seiner oben geschilderten örtlichen Wirkungen auf die Schleimhäute in Gelatinekapseln, welche je 0,125 gr Valyl neben Cetaceum als Einschlussmasse enthaltend im Handel sind.

Travail du laboratoire de Physiologie et de Thérapeutique générale de l'École vétérinaire d'Alfort.

Recherches expérimentales sur l'adrénaline

PAR

J. LESAGE,

Docteur de l'Université de Paris; chef des travaux de physiologie.

Introduction.

L'adrénaline, découverte en 1901 par Jokichi Takamine(1), est le principe actif des capsules surrénales. On l'emploie en médecine à titre d'hémostatique; c'est le plus puissant agent vaso-constricteur que l'on connaisse.

La préparation de l'adrénaline, telle que Takamine l'a opérée, consiste à traiter les capsules surrénales, finement hachées, par l'eau chaude (50 à 80°), pendant 5 heures environ, après avoir versé à la surface du mélange une couche d'huile destinée à éviter l'évaporation trop rapide, et surtout, à prévenir l'oxydation qui pourrait se faire au contact de l'air. Pour coaguler les matières albuminoïdes, la température du mélange est poussée à 90° et 95° pendant une heure. On sépare le liquide par pression ; on traite le coagulum par l'eau chaude acidulée avec de l'acide acétique, pour lui enlever l'adrénaline qu'il pourrait renfermer encore et les liquides sont réunis. On filtre, et finalement, on précipite l'adrénaline par l'ammoniaque.

Battelli(2) a perfectionné cette méthode dans le but d'obtenir un

(1) Dr Jokichi Takamine : *Adrenalin the active principe of the suprarenal glands and its mode of preparation*. Am. Journ. Pharm. Philadelphia, 1901, LXIII, p. 523-531.

(2) Battelli : *Préparation de la substance active des capsules surrénales*. Soc. de Biolog., 1902, p. 508.



produit plus pur et en plus grande quantité. Nous n'insisterons pas sur ces détails de technique.

La quantité d'adrénaline, que l'on extrait des capsules surrénales est extrêmement faible. Voici d'après le même auteur (1) les quantités contenues dans les capsules surrénales de plusieurs espèces animales, par rapport à la masse du corps :

Espèce animale.	Poids de l'adrénaline, en grammes, pour 1000 kgr. d'animal
Mouton	0,115 à 0,121
Cheval	0,081 à 0,120
Chien	0,066 à 0,106
Porc	0.078 à 0,084
Bœuf	0,074 à 0,077

Pour fixer les idées, disons simplement que chez un bœuf du poids moyen de 600 kilogr., la quantité d'adrénaline qu'on peut extraire de ses capsules surrénales n'est pas même de 50 centigrammes. Ceci explique suffisamment le prix remarquablement élevé de ce médicament, qui, au début, n'atteignait pas moins de 240,000 francs le kilogramme et qui aujourd'hui oscille encore autour de 80,000 francs.

D'après TAKAMINE, l'adrénaline aurait pour formule $C_{10}H_{15}AzO_3$. C'est une poudre blanche, de faible densité, qui, examinée au microscope, se montre constituée d'une infinité de petits cristaux.

Peu soluble dans l'eau froide, elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Récemment préparées, les solutions aqueuses d'adrénaline sont incolores, mais, au contact de l'air et de la lumière, elles se colorent en rose, puis en rouge. Ces solutions colorées, vieillies, ont perdu leurs propriétés physiologiques. Au contraire, les solutions légèrement acidulées par HCl restent incolores et actives (LIVON) (2).

La stérilisation par l'ébullition des solutions d'adrénaline est sans influence sur leur activité physiologique (NORTHON WILSON).

Au point de vue chimique, l'adrénaline influence basiquement le papier de tournesol et la phénolphtaléine. Elle donne avec les acides des sels, dont les plus intéressants sont le chlorhydrate et le tartrate. Avec le perchlorure de fer, l'adrénaline donne une coloration verte, qui tourne au

(1) BATTELLI : *Dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales*. Soc. de Biologie, 1902, p. 571 ; *Quantité de substance active contenue dans les capsules surrénales de différentes espèces animales*. Soc. de Biologie, 1902, p. 928.

(2) LIVON : *Action des vieilles solutions d'adrénaline*. C. R. S. B., 1904, p. 125.

rouge par l'addition d'ammoniaque ou par l'ébullition. L'eau iodée la colore en rose; les sels d'or et d'argent sont énergiquement réduits à son contact.

Dans le commerce, l'adrénaline se trouve, soit sous forme de poudre en tubes de 5 centigr., soit sous forme de solution au millième. Très stable à l'état sec, cette substance, avons-nous dit, s'altère lentement en solution neutre. Pour permettre à la solution du commerce de se conserver, on lui ajoute 0,5 % de chlorétone.

Le chlorétone, qu'on obtient en faisant agir la potasse caustique sur un mélange de chloroforme et d'acétone serait un antiseptique important.

Un simple badigeonnage sur les muqueuses, avec la solution d'adrénaline au millième, détermine une vaso-constriction énergique que l'on peut facilement observer sur les muqueuses buccale et conjonctivale du chien.

La connaissance de cette propriété vaso-constrictive, hémostatique, pour si intéressante qu'elle soit, n'est pas toute nouvelle. Il y a longtemps en effet, qu'on a reconnu à l'extrait de capsules surrénales lui-même un pouvoir identique. Cet extrait a déjà été employé en oculistique (1).

En injection intraveineuse, l'adrénaline détermine une augmentation considérable de la pression sanguine. Cette propriété aussi fut antérieurement reconnue à l'extrait glandulaire lui-même, ainsi qu'aux différentes substances qui, tour à tour furent considérées comme le principe actif des capsules surrénales : pyrocatéchine de Vulpian, sphygmogénine de Frankel, épinéphrine d'Abel, suprarénine de Fürth.

D'après Doyon (2) l'adrénaline provoquerait aussi la décontraction et la cessation des mouvements de la vessie, la contraction des muscles bronchiques, de la vésicule biliaire, du cholédoque, de l'œsophage et de l'intestin grêle.

En injection hypodermique, on n'observe presque aucun effet sur la pression artérielle (3). Ce résultat, confirmé par les expériences récentes de Dupuis et Van der Eeckhout (4), qui ont constaté que les fortes doses d'adrénaline ne déterminent qu'une augmentation légère et de très courte

(1) Dor : *Extrait de capsules surrénales en ophthalmologie*. Prog. méd., 11 juillet 1896.

(2) Doyon : *Action de l'adrénaline sur différents réservoirs ou organes contractiles*. Soc. de Biologie, 1902, p. 1477.

(3) Reichert : University of Pensylvania medical Bulletin, avril 1901.

(4) Dupuis et Van der Eeckhout : *L'Adrénaline*. Annales de méd. vét., 1903, p. 488.

durée de la pression sanguine, doit être pris en considération lorsqu'on veut étudier l'action de l'adrénaline sur l'organisme. Les phénomènes généraux provoqués par cette substance, ne s'observent qu'après l'administration par la voie veineuse.

I. — Recherches personnelles.

Nous nous sommes proposé, dans les recherches qui suivent, d'étudier sur deux espèces animales : le chien et le chat, l'action générale et la toxité de l'adrénaline, ainsi que les phénomènes d'accoutumance, déjà signalés, et, le mécanisme de la mort. Avant toute chose, il convenait d'identifier, au moins relativement à sa toxicité, l'adrénaline dont nous nous servions avec celle qu'employèrent les autres expérimentateurs.

Dans une série d'expériences préliminaires nous avons donc « éprouvé » notre produit sur le lapin et le cobaye, animaux pour lesquels la toxicité de l'adrénaline a été déjà déterminée. Dans les comptes rendus de l'Académie des Sciences, Bouchard et Claude (1) et dans les comptes rendus de la Société de Biologie, Battelli (2), ont en effet publié que la dose d'adrénaline mortelle pour ces animaux est de 0,1 à 0,2 milligr., par kilogramme de poids corporel.

Une seconde série d'expériences a été faite sur des chiens, les uns anesthésiés, les autres pas. L'injection a été poussée tantôt dans la veine jugulaire, tantôt dans la veine externe du jarret. Sa durée a été de 5 secondes lorsqu'il s'est agi de faibles doses et de 8 à 10 secondes pour les doses fortes. L'administration du médicament a été faite d'une façon massive, sauf dans l'expérience 6 où elle a été fractionnée.

La troisième série d'expériences a été faite sur le chat, la plupart du temps sans anesthésie. L'injection, toujours faite dans la veine jugulaire, durait de 5 à 10 secondes. Deux fois la dose a été fractionnée, les autres fois, massive.

Dans tous les cas, la solution initiale (diluée quelques fois) dont nous nous sommes servi, était la suivante :

Adrénaline	4 centigrammes
Eau distillée	40 grammes
Acide chlorhydrique	1 goutte

(1) Bouchard et Claude : *Recherches expérimentales sur l'adrénaline.* C. R. A. S., 1 déc. 1902, p. 928.

(2) Battelli : *Toxicité de l'adrénaline en injections intraveineuses.* C. R. S. B., 1902, p. 1247.



neutralisée très exactement par l'addition de quelques gouttes d'une solution saturée de carbonate de soude au moment de l'emploi.

II. — Expériences préliminaires.

Expérience 1.

29 janvier 1903. — Lapin ♂, 0,795 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,04 *mgr., soit* 0,05 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

L'animal mis à terre ne présente aucun symptôme anormal. *Survie.*

Expérience 2.

29 janvier 1903. — Lapin ♀, 0,557 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,11 *mgr., soit* 0,2 *mg. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

2 h. 30'. Injection.

Aussitôt détaché de l'appareil de contention, l'animal présente de la paralysie du train de derrière, des convulsions cloniques, de l'opisthotonos.

2 h. 35'. *Mort.*

Autopsie. — De l'écume sanguinolente s'écoule des narines. Œdème et congestion du poumon. Vessie distendue par une urine incolore.

Expérience 3.

29 janvier 1903. — Cobaye ♀, 0,410 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,02 *mgr., soit* 0,05 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

Aucun symptôme anormal. *Survie*

Expérience 4.

29 janvier 1903. — Cobaye ♂, 0,480 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0 09 *mgr., soit* 0,2 *par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 20000. Durée de l'injection : 5 secondes.

5 h. Injection.

Aussitôt après, parésie du train de derrière, puis l'animal exécute une série de sauts convulsifs.

5 h. 9'. *Mort.*

Autopsie. — Sérosité sanguinolente s'écoulant des narines. Œdème et congestion du poumon. Vessie distendue renfermant de l'urine trouble.

N° de l'expér.	Espèce animale	Poids en kgr.	Dose glob. en mgr.	Dose par kilogr. en mgr.	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
1	Lapin	0,795	0,04	0,05	survie	
2	Lapin	0,557	0,11	0,20	**mort**	5 minutes après.
3	Cobaye	0,410	0,02	0,05	survie	
4	Cobaye	0,480	0,09	0,20	**mort**	5 minutes après.



RÉSULTATS.

Il résulte de ces quatre expériences préliminaires :

1° Qu'à la dose de 0,05 milligr. par kilogr., l'adrénaline en injection intraveineuse ne détermine aucun symptôme d'intoxication, directement appréciable, ni chez le lapin, ni chez le cobaye.

2° Qu'à la dose de 0,20 milligr. elle détermine chez ces deux espèces animales une mort rapide.

3° Que les symptômes qui caractérisent l'empoisonnement sont la paralysie du train de derrière, les convulsions cloniques, l'opisthotonos, et surtout la mousse sanguinolente qui s'écoule des narines.

4° Que les lésions nécropsiques importantes sont l'œdème et la congestion du poumon.

Ces conclusions sont identiques à celles des expérimentateurs qui nous ont devancé.

III. — Action de l'adrénaline chez le chien.

Expérience 5.

2 février 1903. — Chien, jeune, 19 kilogr., à jeun depuis 24 heures, anesthésié. — *Injection dans la veine saphène externe de 5 milligrammes, soit* 0,26 *mgr. par kilogr. d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Mort.*

1 h. Injection hypodermique de 0,05 gr. de morphine. T = 39°8 ; R = 25 ; P = 73.

1 h. 30' Inhalations de chloroforme.

2 h. L'animal est profondément anesthésié. Les artères carotide gauche et fémorale droite sont isolées, ainsi que la veine externe du jarret. A l'aide du pneumographe de MAREY, on enregistre les mouvements respiratoires : 18 inspirations par minute. La pince sphygmographique de LAULANIÉ, placée sur la carotide, donne le pouls : il est tri ou quadrigéminé. On compte 64 pulsations par minute. La pression artérielle prise dans la fémorale est mesurée avec un manomètre à mercure inscripteur :

Pression maxima : 12,2 cm. de Hg.
» minima (p. constante) : 9,2 cm. de Hg.

Injection d'adrénaline.

L'injection est à peine terminée (7 à 8 secondes après) que la pression monte d'une façon continue. En 12 secondes, elle atteint 19 cm. A ce moment, le cœur s'arrête et la baisse de la pression se fait régulièrement. La respiration est déjà arrêtée depuis 9 à 10 secondes, lorsque le cœur s'arrête ; mais, alors que la syncope cardiaque va être définitive, la mécanique respiratoire, elle, va reprendre 1/2 minute environ après son arrêt et pendant une dernière minute l'animal va respirer encore.

L'inspiration est brève et profonde, puis elle diminue d'amplitude. La respiration devient fort rare et asphyxique.

La mort caractérisée par l'arrêt du cœur et de la respiration est définitive 4 minutes environ après l'injection du médicament.

A ce moment les muqueuses apparentes (muq. buccale, conjonctivale) sont remarquablement pâles.



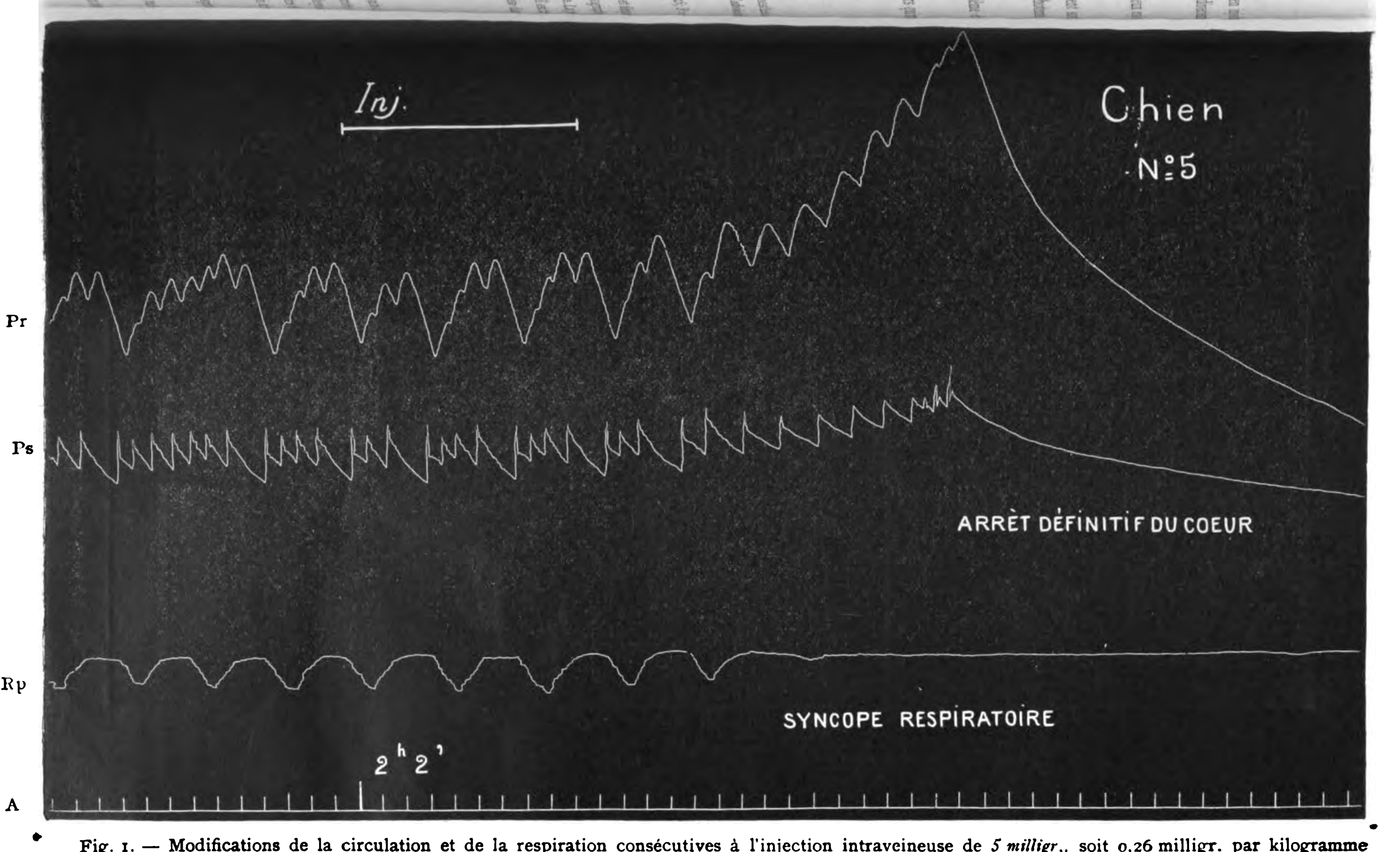


Fig. 1. — Modifications de la circulation et de la respiration consécutives à l'injection intraveineuse de *5 milligr.*, soit 0,26 milligr. par kilogramme d'adrénaline. — A, Ligne d'abcisse sur laquelle le temps est indiqué divisé en secondes; Pr, Pression artérielle dans la fémorale (manomètre inscripteur de Chauveau), le zéro du manomètre est à 2,4 centim. au-dessus de l'abcisse; Ps, Pulsations (pince sphygmographique de Laulanié); Rp, Respirations (Pneumographe de Marey), l'inspiration est descendante. *(Expérience 5.)*

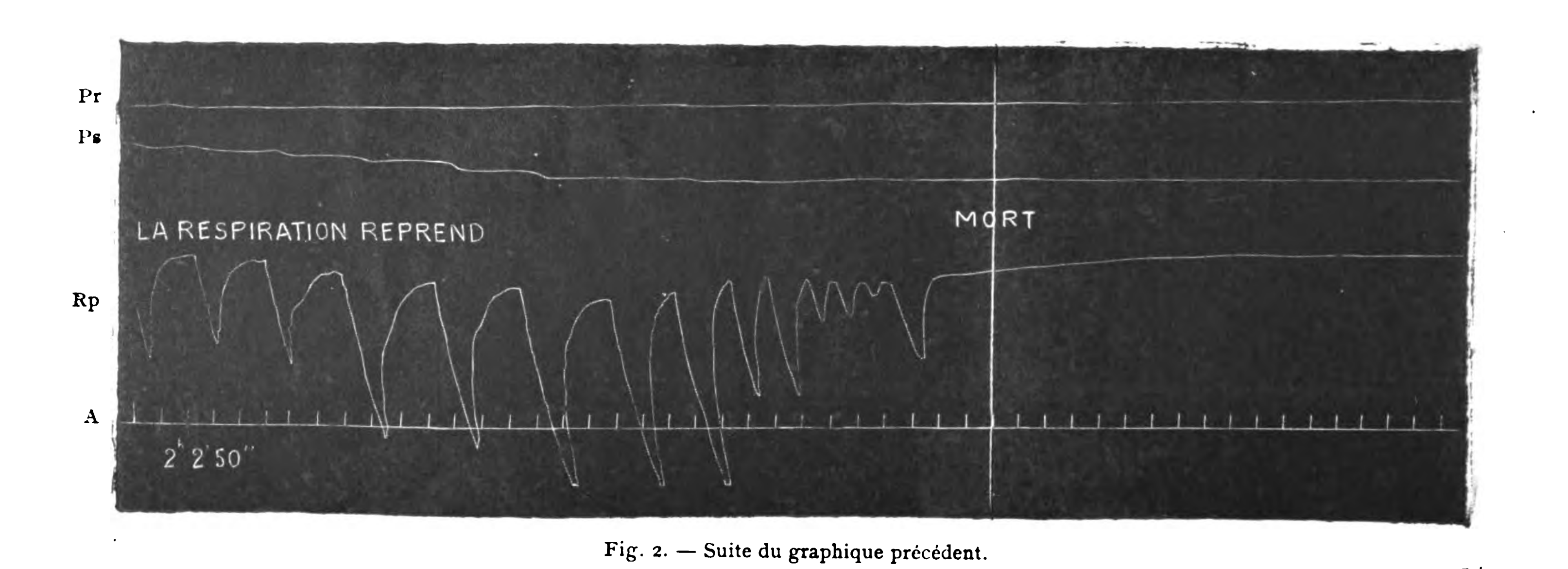


Fig. 2. — Suite du graphique précédent.

Autopsie. — De l'écume sanguinolente s'écoule des narines. A l'ouverture de la cavité thoracique, le thymus apparait fortement congestionné et parsemé de petites taches ecchymotiques. Le poumon aussi est congestionné et fortement œdématié.

Le cœur arrêté en diastole est rempli de sang.

Dans la cavité abdominale, l'intestin est contracté; sa muqueuse, en général anémiée, ne montre qu'avec plus d'évidence les petits foyers congestifs qui se trouvent dans la région du jéjunum. Par contre, le duodénum est normal.

Les reins sont sains.

La vessie est distendue par de l'urine claire qui renferme de l'albumine et un peu de sucre.

Expérience 6.

2 février 1903. — Chien danois adulte, 39 kilogr., anesthésié. — *Injection dans la veine saphène externe de 5 milligrammes, soit* 0,12 *mgr. par kilogr., d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Doses fractionnées : 5 injections de 1 mgr. *Mort.*

2 h. 45' Injection hypodermique de 5 centigr. de morphine.

3 h. 20'. Inhalations de chloroforme. Anesthésie. Même préparation de l'animal que dans l'expérience précédente.

3 h. 54'. Le sujet est profondément anesthésié. Le pneumographe marque 16 respirations par minute. Le pouls est très accéléré; le sphygmographe enregistre 216 pulsations par minute. Le manomètre à mercure donne pour la pression du sang dans les artères :

Pression maxima : 13,4 cm.
» minima (P. constante) : 13,1 cm.

3 h. 55'. Injection veineuse de 1 milligramme, soit 0,02 mgr. par kilogr.. d'adrénaline *(1re injection)*. Durée de l'injection : cinq secondes.

Douze secondes après, le pouls se précipite encore et devient très irrégulier. En 8 secondes, la pression atteint la valeur de 21,8 cm. de Hg. La respiration n'est pas sensiblement modifiée.

Pendant 1 minute 1/2 à 2 minutes, la pression va subir des oscillations considérables et sa valeur varier entre 21,8 cm. (maximum) et 12,4 cm. (minimum).

Le pouls continue à être très irrégulier. Après avoir compté, par compte, 21 pulsations en 5 secondes, on n'en compte plus que 8 dans les cinq secondes qui suivent.

Vers la fin de la 1re minute, les choses commencent à se régulariser et à la fin de la 2me minute, tout est rentré dans l'ordre : les respirations sont au nombre de 16 et les pulsations au nombre de 118, par minute ; la pression maxima est de 13,7 cm. et la pression minima de 13,3 cm.

4 h. 4'. Le pouls est un peu ralenti ; la respiration est très calme.

P = 144,
R = 18,
Pression artérielle { max. = 14 cm. / min. = 13,6 cm.



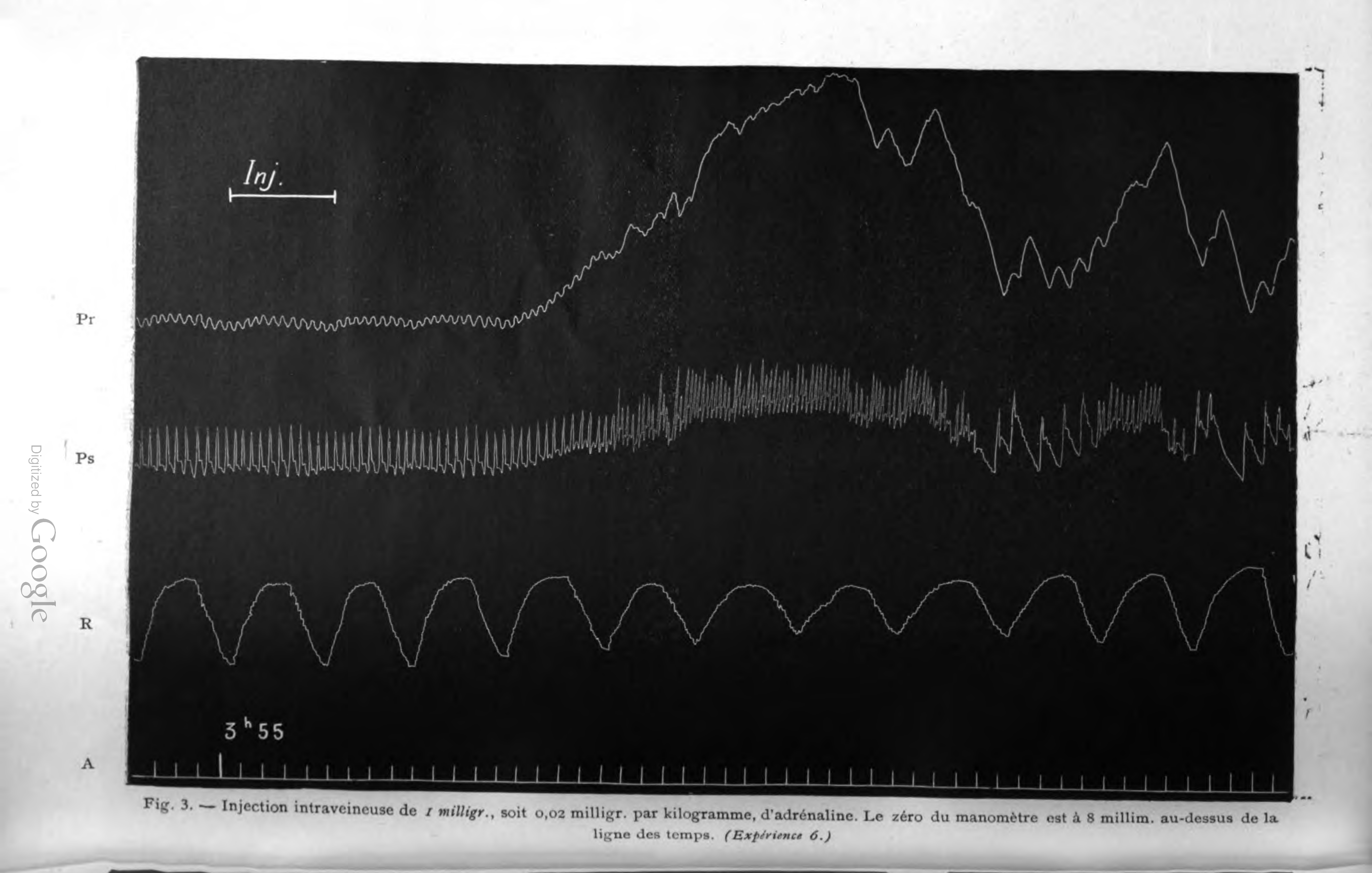
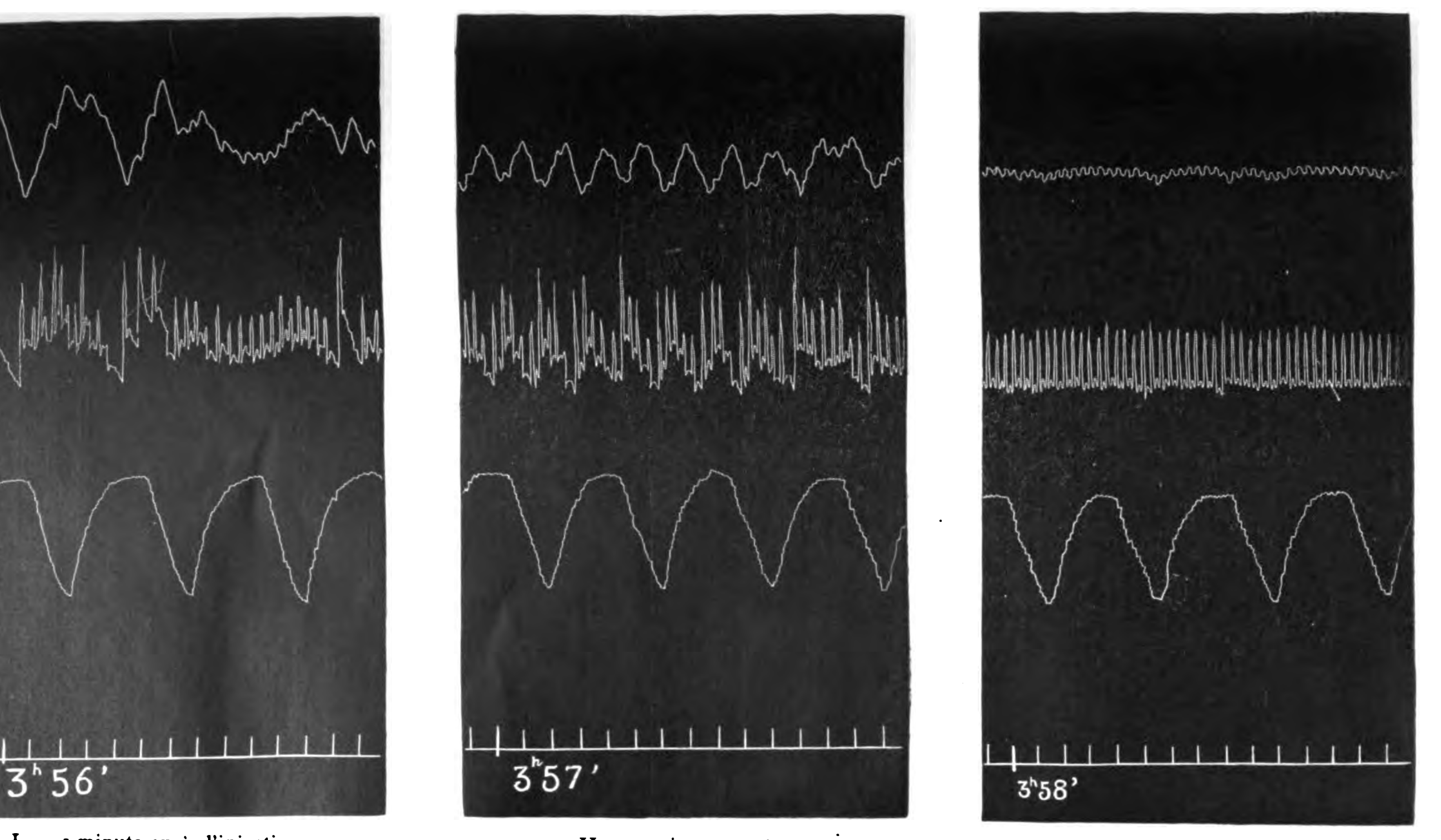


Fig. 3. — Injection intraveineuse de *1 milligr.*, soit 0,02 milligr. par kilogramme, d'adrénaline. Le zéro du manomètre est à 8 millim. au-dessus de la ligne des temps. *(Expérience 6.)*



I. — 1 minute après l'injection.

II. — 2 minutes après.

III. — 3 minutes après.

Fig. 4. — Suite du graphique précédent.

4 h. 5'. Injection veineuse de 1 miligramme d'adrénaline *(2me injection)*. Durée de l'injection : cinq secondes.

Presque immédiatement, les effets précédemment enregistrés se reproduisent. La maximum de la pression atteint 22,4 cm. On constate les mêmes irrégularités du tracé sphygmographique, puis, le calme reparait 2 minutes 1/2 environ, après l'injection.

4 h. 9'. P = 144, R = 20. Les inspirations sont devenues plus profondes.

Pression artérielle { max. = 13,4 cm.
{ min. = 13 cm.

4 h. 10' Injection veineuse de 1 milligramme d'adrénaline *(3me injection)*.

Mêmes effets; max. de pression 18,8 cm.

4 h. 14'. P = 132; R = 16; Press. art. max. 13,9 c.c. min. 13,2 cm.

4 h. 15'. Injection veineuse de 1 milligramme d'adrénaline *(5me injection)*.

Mêmes effets. Cependant, l'augmentation de pression consécutive est moins considérable; le max. obtenu 23 secondes après la fin de l'injection n'est plus que de 18 cm.

Puis, survient une période de ralentissement du pouls et un retour à l'état normal.

4 h. 24'. P = 128; R = 16; Pr. art. max. 13,8 cm., min. 13,4 cm.

4 h. 25'. Injection veineuse de 1 milligramme d'adrénaline *(5me injection)*.

La pression commence à monter 9 secondes après et en 13 secondes atteint son max. de 20 cm., puis, baisse régulièrement pour ne plus se relever, par suite de l'arrêt du cœur. 30 secondes après, elle n'est plus que de 2,4 cm. Cependant, l'animal n'a pas cessé de respirer, mais ses inspirations sont devenues plus profondes, asphyxiques et 1 minute après le max. de pression observé, la mécanique respiratoire elle même s'arrête. Le cœur ne bat plus depuis déjà exactement 62 secondes.

Les muqueuses apparentes sont très pâles.

Autopsie. — Sérosité sanguinolente s'écoulant des narines. Arrêt du cœur en diastole. Poumons congestionnés. La rate et les reins sont très pâles. Traces de congestion sur l'intestin. Albumine et sucre en quantité notable dans l'urine de la vessie.

Expérience 7.

Chien adulte, 19,500 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,97 *mgr. soit* 0,05 *mgr. par kilogr. d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : cinq secondes. *Survie.*

2 h. 27'. Injection. (L'animal n'est pas anesthésié.) L'accélération du cœur est le seul symptôme observable.

4 h. L'animal mange sa ration avec appétit, le lendemain et les jours suivants son état reste normal.

Expérience 8.

26 février 1903. — Chien jeune, 10 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 2 *mgr. soit* 0,2 *mgr. par kilogr., d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 8 secondes. *Survie.*

2 h. 45'. Injection.

Immédiatement après, accélération du cœur et battements très violents.

2 h. 50'. Libéré de ses entraves, l'animal mis à terre est vif, nullement abattu. Evacuations alvines; efforts expulsifs; ténesme rectal.

Puis, retour à l'état normal.

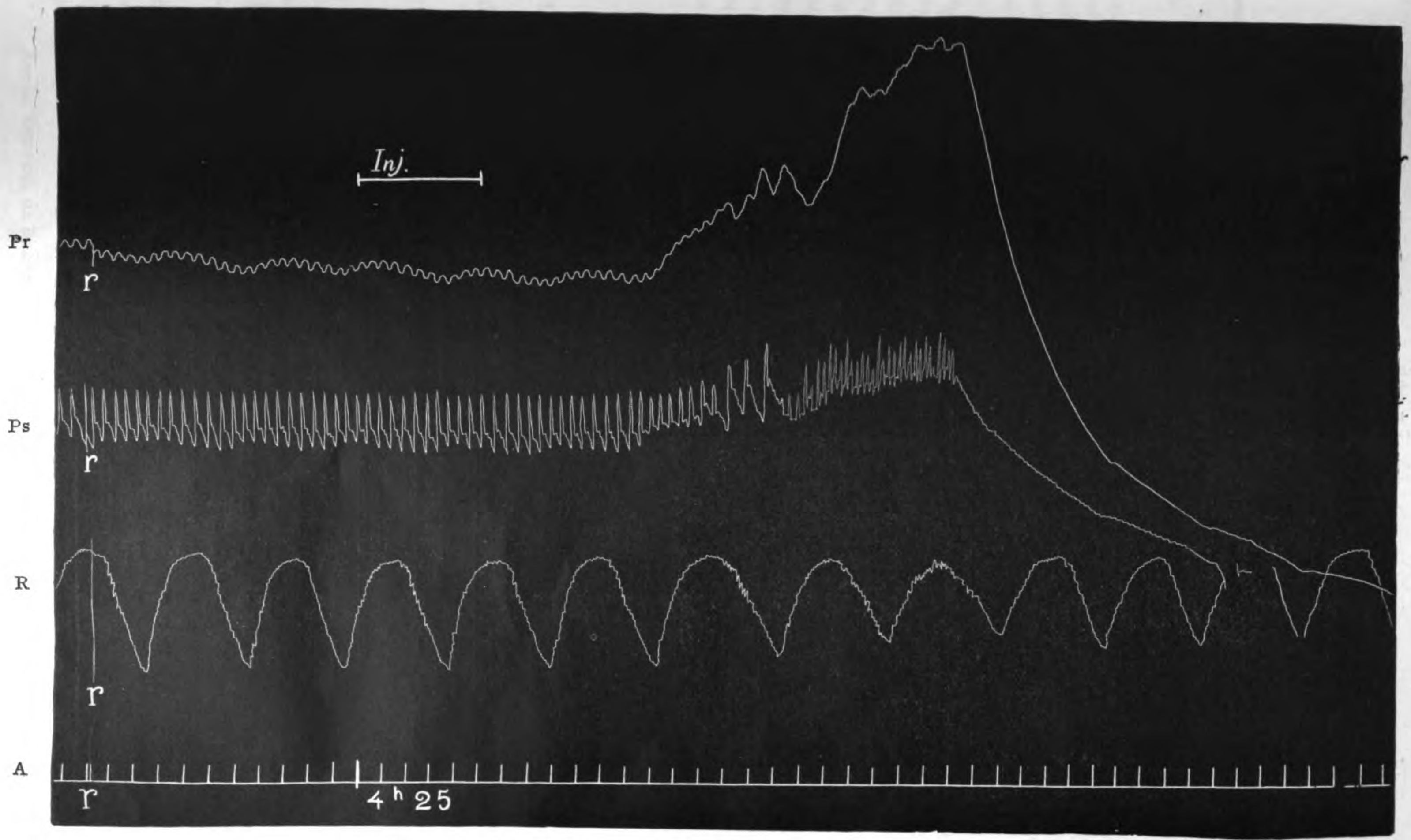


Fig. 5. — 5me injection de 1 mgr. *(Expérience 6.)* — Même légende que Fig. 1. — r. repères.

Expérience 9.

1 mars 1903. — Chien adulte, 18 kilogr. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3,6 *mgr., soit* 0,2 *mgr. par kilogr. d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Survie.*

10 h. 16'. Injection.

Les battements du cœur deviennent très violents; la respiration haletante.

10 h. 20'. Evacuations postérieures, ténesme rectal, miction urinaire.

10 h. 30'. Etat normal.

Expérience 10.

19 février 1904. — Chien jeune, 18 kilogr. — *Injection dans la veine saphène externe de* 4,5 *mgr., soit* 0,25 *par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 8 secondes. *Mort.*

10 h. 19'. Injection.

10 h. 21'. — Vomissements; puis, chute sur le sol.

10 h. 22'. Syncope respiratoire durant 1 minute 1/2, puis, la respiration reprend; elle est pénible et asphyxique.

On observe des frémissements musculaires dans la région lombaire.

10 h. 25'. Mort.

Expérience 11.

22 février 1904. — Chien jeune, 8 kilogr. — *Injection dans la veine saphène externe de* 3 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr. d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Survie.*

3 h. 35'. Injection.

3 h. 38'. Inquiétude, Vomissement ; 3 h. 44'. Défécation.

4 h. Retour à l'état normal.

Expérience 12.

2 mars 1904. — Chien adulte, 19,500 kilogr. — *Injection dans la veine saphène externe de* 4,8 *mgr. soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 10 secondes. *Survie.*

3 h. 35'. Injection.

3 h. 39'. Nausées; défécation. Retour à l'état normal.

Expériences 13 à 19.

3 mars 1904. — *Injection de la veine saphène externe de* 0,05 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000.

					DOSE GLOBALE	
13	Chien	♂	jeune	13 kgr.	0,65 mgr.	survie.
14	»	♂	adulte	13,5	0,67 »	»
15	»	♀	adulte	15	0,75 »	»
16	»	♀	jeune	20,5	1,02 »	»
17	»	♂	âgé	13,8	0,65 »	»
18	»	♂	jeune	8	0,40 »	»
19	»	♂	jeune	24	1,20 »	»

Pas de symptômes nettement appréciables.

Le tableau suivant résume ces expériences :

TOXICITÉ DE L'ADRÉNALINE CHEZ LE CHIEN.

	Date	Sexe	Age	Poids en kgr.	Etat de digestion	Anesthésié ou non	Lieu de l'injection	Durée de l'injection	Dose globale en mgr.	Dose par kilogr. en mgr.	Massive ou fractionnée	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
5	22-2-03	♂	jeune	19	à jeun	anesth.	saphène	10''	5	0,26	massive	**mort**	4 minutes après.
6	22-2-03	♂	adulte	39	»	anesth.	saphène	(*)	5	0,12	fract.	**mort**	aussitôt après la dernière inject.
7	24-2-03		adulte	19,500	»	non anest.	jugulaire	5''	0,97	0,05	massive	survie	
[illegible]	26-2-03		jeune	10	»	»	»	8''	2	0,2	»	»	
[illegible]	1-3-03		adulte	18	»	»	»	10''	3,6	0,2	»	»	
[illegible]	19-2-04		jeune	18	»	»	saphène	8''	4,5	0,25	»	**mort**	6 minutes après.
[illegible]	22-2-04		jeune	8	»	»	»	10''	3	0,25	»	survie	
[illegible]	2-3-04		adulte	19,5	»	»	»	8''	5	0,25	»	»	
[illegible]	3-3-04	♂	jeune	13	»	»	»	5''	0,65	0,05	»	»	
[illegible]	3-3-04	♂	adulte	13,5	»	»	»	»	0,67	»	»	»	
[illegible]	3-3-04	♀	adulte	15	»	»	»	»	0,75	»	»	»	
[illegible]	3-3-04	♀	jeune	20,5	»	»	»	»	1,02	»	»	»	
[illegible]	3-3-04	♂	âgé	13	»	»	»	»	0,65	»	»	»	
[illegible]	3-3-04	♂	jeune	8	»	»	»	»	0,40	»	»	»	
[illegible]	3-3-04	♂	jeune	24	»	»	»	»	1,20	»	»	»	

(*) Chaque injection de 1 milligr. a duré 5 secondes.

Résultats.

Les faits qui se dégagent de cette seconde série d'expériences sont relatifs :

1° à la dose mortelle pour le chien de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.

2° à l'action générale de l'adrénaline chez cet animal.

3° au mécanisme de la mort.

1° *Dose mortelle pour le chien de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.* — Après l'injection de 0,20 à 0,25 milligr. par kilogramme, 4 animaux sur 6 survivent; les deux autres succombent 4 et 6 minutes après. Cette dose doit donc être considérée comme mortelle, d'autant plus qu'un autre chien meurt immédiatement après l'injection de 0,12 milligr. par kilogr.

Comme pour le lapin et le cobaye, *la dose mortelle de l'adrénaline injectée en solution dans les veines se trouve donc intermédiaire entre 0,1 milligr. et 0,2 milligr. par kilogramme.* Par contre, la dose de 0,05 milligr. par kilogramme, 10 fois sur 10, ne provoque aucun phénomène toxique; elle peut être considérée comme dose thérapeutique limite.

Il convient d'opposer ces conclusions à celles de SAMUEL AMBERG (1), qui donne 1 à 2 milligr. par kilogramme, comme dose mortelle de l'adrénaline en injection intraveineuse, chez le chien. Ces doses sont dix fois trop fortes. Elles doivent être rapprochées de celles de DUPUIS et VAN DER EEKHOUT (2), qui signalent deux empoisonnements consécutifs à l'injection intraveineuse de 0,08 milligr. et de 0,06 milligr. par kilogramme. Dans ces deux cas, il s'agissait de jeunes sujets et les auteurs se demandent si le jeune âge ne constitue pas une cause de sensibilité plus grande de l'organisme vis-à vis du médicament. Il ne nous semble pas qu'il en soit ainsi, puisque dans nos expériences, nous voyons deux animaux jeunes (12 à 15 mois) résister à des doses de 0,20 et 0,25 milligr. par kilogramme, alors qu'un adulte succombe avec 0,12 milligr. Il est vrai que les conditions n'étaient pas absolument identiques, puisque ce dernier seul était sous l'influence de la morphine et du chloroforme.

Disons à ce propos, que contrairement à certains auteurs, nous ne pensons pas que l'anesthésie diminue la toxicité de l'adrénaline. La mort a en effet été très rapide chez les sujets 5 et 6, tous deux profondément anesthésiés et qui ont reçu des doses de 0,20 et 0,12 milligr. par kilogr.

Si maintenant, nous envisageons la dose globale et non plus la dose par kilogramme d'animal, nous voyons que les doses de 4,5 et 5 milligr. en injection intraveineuse ont déterminé la mort 3 fois sur 3, même lorsqu'il s'est agi d'un chien de très forte taille, pesant 39 kilogrammes (Exp. nº 6.)

2º *Action générale de l'adrénaline chez le chien.* — Les symptômes décrits par BOUCHARD et CLAUDE et que nous avons constatés nous même sur le lapin, à la suite de l'injection intraveineuse d'adrénaline, sont les suivants : paralysie des membres postérieurs, convulsions cloniques, opisthotonos, dilatation pupillaire, écoulement de sérosité sanguinolente par les narines; mort.

Voici, chez le chien, les phénomènes consécutifs à l'administration de l'adrénaline.

Examinons-les d'abord chez l'animal non anesthésié

A la dose de 0,05 milligr par kilogramme, le seul symptôme que l'on observe est l'accélération et la violence des battements du cœur. Ce symptôme est fugace et peu de temps après l'injection, le sujet revient à son

(1) SAMUEL AMBERG : *Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren*. Arch. intern. de Pharm. et Thér., 1893, p. 58.

(2) DUPUIS et VAN DER EECKHOUT : *L'Adrénaline*. Ann. de Méd. vét., 1903, p. 480.

état normal. Si l'on opère sur des animaux à jeun depuis 18 à 24 heures, ils ne tardent pas à manger d'un très bon appétit la ration qu'on leur présente.

A la dose de 0,20 à 0,25 milligr. par kilogramme, on observe encore cette même violence des battements cardiaques, mais aussi d'autres symptômes. C'est d'abord, une respiration haletante, accélérée, de l'inquiétude; puis, des nausées et des efforts de vomissement, des évacuations alvines, du ténesme rectal, de la miction urinaire; enfin, dans certains cas, le retour à l'état normal après un quart d'heure ou une demie heure; dans d'autres, la syncope respiratoire et la mort au bout de 5 à 10 minutes.

Chez l'animal anesthésié, l'injection d'une faible dose d'adrénaline (0,02 milligr. par kilogramme) produit encore une accélération considérable du cœur, pendant les secondes qui suivent l'injection, ainsi qu'en témoignent les graphiques 3 et 5; pendant ce temps, la pression artérielle monte. Puis, le cœur se ralentit par alternatives, pendant 5 à 6 secondes et la pression baisse. Une minute après l'injection, les systoles acquièrent une force remarquable, et, petit à petit, elles se régularisent, pendant les 2 ou 3 minutes qui suivent l'injection, alors que les variations de pression deviennent de moins en moins considérables. Au commencement de la quatrième minute, tout est rentré dans l'ordre.

Pendant ces graves perturbations circulatoires, la respiration n'a subi que de très légères modifications. Au moment de la grande accélération du cœur et du maximum de pression artérielle, les mouvements respiratoires se sont à peine ralentis; l'expiration s'est faite un peu plus lentement, l'inspiration un peu moins brève, les courbes se sont arrondies, l'amplitude a un tant soit peu diminué, mais, aucune modification comparable à celle qu'a subie la circulation, ne s'est produite.

L'action remarquable de l'adrénaline, à dose non toxique, sur le cœur, pourrait certainement trouver son application dans la pratique, pour relever l'activité d'un cœur momentanément affaibli.

A la dose toxique de 0,26 milligr. par kilogramme, toujours chez l'animal anesthésié, les phénomènes sont différents; d'abord, la respiration s'arrête, ou plus exactement, se ralentit, au point de devenir imperceptible; puis, le cœur s'arrête également, mais sans avoir passé par la phase d'accélération que nous venons de décrire. Pendant ce temps, la pression artérielle a monté progressivement. L'arrêt du cœur s'est déjà produit depuis une quinzaine de secondes, lorsque la respiration reprend pour s'arrêter bientôt, elle aussi. La mort peut encore se produire à la



suite d'une accélération finale du cœur, sans que la respiration n'ait subi de modifications sensibles.

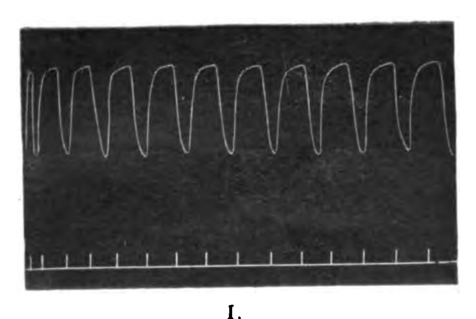
Toujours est-il que l'animal anesthésié ne présente pas cette anhélation extrême qui ne manque pas de se produire chez l'animal à l'état de veille, par l'emploi de fortes doses. Ajoutons enfin, que les nausées et les efforts expulsifs ne se produisent pas non plus.

3° *Mécanisme de la mort.* — Que l'animal soit anesthésié, ou qu'il ne le soit pas, l'intoxication par l'adrénaline, chez le chien, est très rapide. Dans un cas elle a lieu 6 minutes après l'injection; dans un autre, 4 minutes après; et, dans le troisième, immédiatement après.

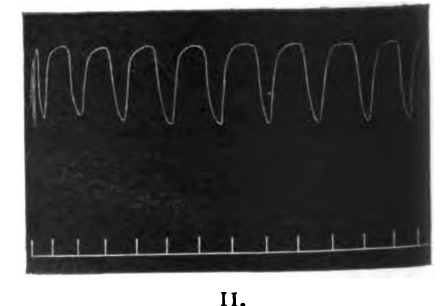
Elle se produit par arrêt du cœur.

Il ne nous semble pas probable que cet arrêt soit provoqué par l'action directe de l'adrénaline sur la fibre cardiaque, mais nous pensons, au contraire, qu'il est le reflet de l'action sur les centres nerveux

Nous donnons pour ce qu'ils valent les deux graphiques suivants (fig. 6) recueillis sur le cœur de la grenouille : le premier, au début de l'expérience; le second après 10 minutes de contact avec une solution d'adrénaline à 1 p. 1000. On observe un très léger ralentissement.



I.



II.

Fig. 6. — Tracés cardiographiques, pris à l'aide de la pince cardiographique de MAREY sur le cœur de la grenouille.

I, au début de l'expérience;

II, après 10 minutes de contact avec une solution d'adrénaline à 1 p. 1000.

IV. — Action de l'adrénaline chez le chat.

Expérience 20.

2 février 1903. — Chat ♂ agé, 3,550 kilogr., anesthésié. *Injection dans la veine jugulaire de* 19,25 *mgr., soit* 5,42 *mgr., d'adrénaline.* Doses fractionnées. *Mort.*

3 h. 45'. Injection hypodermique de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, en solution à 1 p. 100.

4 h. 15'. Inhalations de chloroforme. Anesthésie. Isolement de l'artère carotide gauche et de la veine jugulaire droite.

4 h. 50'. Enregistrement du pouls carotidien à l'aide du sphygmoscope de CHAUVEAU et MAREY.

Pulsations = 53 en 15 secondes, soit 212 par minute.

4 h. 53'. Injection dans la jugulaire de 0,05 mgr. d'adrénaline en solution à 1 p. 20000, soit 0,014 mgr. par kilogr. Durée de l'injection : 10 secondes.

Avant la fin de l'injection, la pression commence à monter et 9 secondes après la fin, le pouls devient très irrégulier. On se rend compte par l'examen du sphygmogramme qu'il se produit des variations correspondantes, de la pression artérielle.

4 h. 54'. La pression est redevenue normale.

Ps = 57 en 15 secondes, soit 228 par minute.

4 h. 55'. Injection de 0.05 mgr., *(2me injection)*. Durée : 10 secondes. Aucun effet appréciable.

4 h. 56'. Ps = 57 en 15 secondes, soit 228 par minute.

4 h. 57'. Injection de 0,05 mgr., *(3me injection)*. Durée 10 secondes. Immédiatement après, augmentation de pression et grande irrégularité du pouls, devenu en moyenne moins fréquent; puis, retour rapide à l'état normal.

5 h. Injection de 0,05 mgr. *(4me injection)*. Pas d'effet appréciable.

5 h. 1'. Injection de 0,05 milligr. *(5me injection)*. Augmentation de pression avec ralentissement du pouls. 1/2 minute après l'injection on compte seulement 44 pulsations en 15 secondes; soit, 176 par minute.

5 h. 2'. Retour à l'état normal.

Ainsi donc, dans l'espace de 8 minutes, (de 4 h. 53', 1re injection, à 5 h. 1', dernière injection) notre animal d'expérience a reçu dans les veines 0,25 milligr. (5 injections de 0,45 milligr.) d'adrénaline sans que la mort se produise.

L'expérience est poursuivie en employant, non plus la solution à 1 p. 20000, mais la solution à 1 p. 1000.

5 h. 4'. 51 pulsations en 15 secondes; soit, 204 par minute.

5 h. 5'. Injection de 1 milligr. Durée de l'injection, 10 secondes. Avant la fin de l'injection, la pression commence à monter; puis, le pouls devient irrégulier et moins fréquent. On compte 45 pulsations en 15 secondes, soit 180 par minute.

5 h. 6'. Injection de 1 milligr. *(2me injection)*; sans grand effet appréciable.

5 h. 10'. Pouls très fort et moins fréquent : 43 pulsations en 15 secondes; soit 172 par minute.

5 h. 11'. Injection de 1 milligr. *(3me injection)*. Augmentation passagère de la pression et ralentissement du pouls : 38 pulsations en 15 secondes; soit 152 par minute.

5 h. 15'. Injection de 1 milligr. *(4me injection)*; mêmes phénomènes.

5 h. 17'. Injection de 1 milligr. *(5me injection)*; mêmes phénomènes.

A ce moment, l'animal a reçu, en tout, mais progressivement, 4,25 milligr. d'adrénaline, soit 1,2 milligr. par kilogramme, sans que cette dose, certainement toxique pour le chien, n'ait déterminé autre chose que des augmentations passagères de pression et des ralentissements du pouls.

Nous continuons l'expérience en injectant des doses encore plus fortes.

5 h. 28'. Injection de 2 milligr. Immédiatement avant l'injection, on comptait



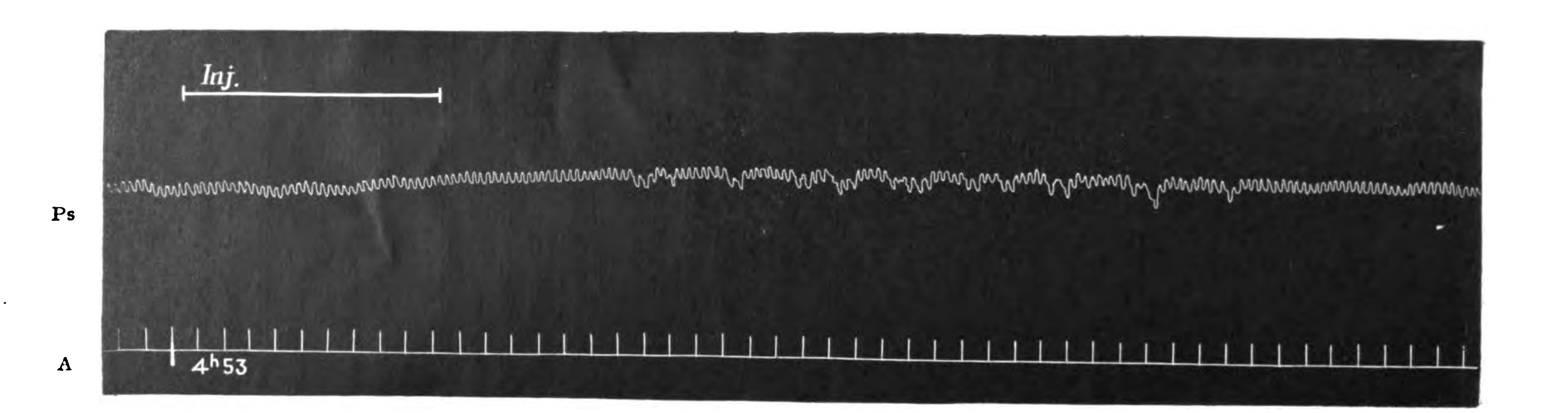


Fig. 7. — Modifications de la circulation consécutive à l'injection intraveineuse, chez le chat, de 0,05 mgr., soit 0,014 mgr. par kgr. d'adrénaline.
(Expérience 20.)

A, ligne d'abcisse sur laquelle le temps est indiqué, divisé en secondes ; Ps, pulsations enregistrées à l'aide du sphygmoscope.

51 pulsations en 15 secondes; soit 204 par minute; aussitôt après, la pression augmente et le pouls ne se fait plus sentir que 116 fois par minute.

5 h. 32'. Ps. = 44 en 15 secondes; 176 par minute.

5 h. 33'. Injection de 2 milligr. *(2me injection)*, mêmes phénomènes.

5 h. 38'. Injection de 5 milligr. Pas d'augmentation sensible de la pression; le pouls diminue l'amplitude, sans varier sensiblement de nombre.

5 h. 45'. Injection de 5 milligr. *(2me injection)*; mêmes phénomènes.

L'expérience est arrêtée... faute d'adrénaline.

L'animal est remis dans sa cage; il est très abattu. La dose totale d'adrénaline qu'il a reçue dans l'espace de 52 minutes est exactement de 19,25 milligr., soit plus de 5 milligr. par kilogramme. Il n'est pas inutile de rappeler que la même solution, deux jours avant, était toxique pour le lapin à la dose de 0,20 milligr. par kilogramme et qu'elle détermina, le jour même, la mort rapide chez un chien, à la dose de 0,26 milligr. par kilogramme, et chez un autre, à la dose de 0,12 milligr. par kilogramme.

9 h. ***Mort.***

Autopsie. — Œdème et congestion apoplectique du poumon. Cœur distendu. Sérosité péricardique en quantité notable. Estomac vide; viscères digestifs anémiés; intestins contractés. Rate ecchymotique avec de fines granulations superficielles. Vésicule biliaire fortement distendue. Dans la vessie, 3 c.c. d'urine jaune clair. Dégénérescence graisseuse des reins (lésion commune chez les chats).

Expérience 21.

3 février 1903. — Chat ♂, 2,500 kilogr., anesthésié. — *Injection dans la veine jugulaire de 10 mgr., soit 4 mgr. par kilogr. d'adrénaline, en deux doses de 5 mgr.* — ***Mort.***

1 h. 40'. Injection hypodermique de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, en solution à 1 p. 100.

2 h. 15'. Inhalations de chloroforme. Anesthésie. Même préparation de l'animal que dans l'expérience précédente.

Ps = 47 en 15 secondes; soit 188 par minute.

2 h. 58'. Injection dans la jugulaire de 5 mgr. d'adrénaline. Durée de l'injection : 10 secondes.

Immédiatement après, la pression artérielle augmente.

2 h. 59'. Ps = 92 en 15 secondes; soit 288 par minute.

Le rythme se ralentit en même temps que la pression baisse.

3 h. 4'. Ps = 67 en 15 secondes, soit 268 par minute.

Injection de 5 mgr. d'adrénaline *(2me injection)*. Pas de modification de pression. Ralentissement du pouls.

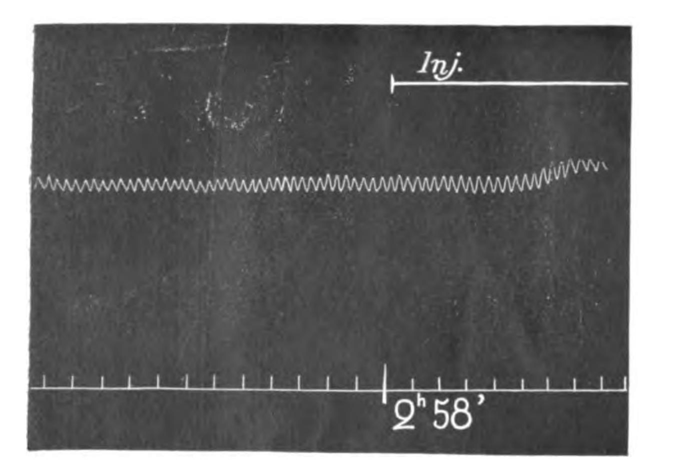
Ps = 53 en 15 secondes; soit 212 par minute.

3 h. 10'. Arrêt de la respiration.

On pratique la respiration artificielle et bientôt les mouvements du thorax reprennent spontanément. Ils sont au nombre de 7 par minute.

3 h. 17'. Ps = 55 en 15 secondes, 226 par minute.

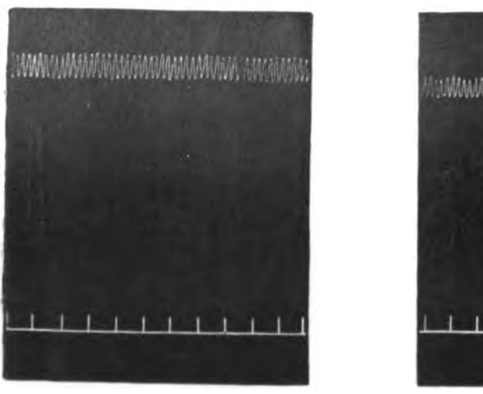




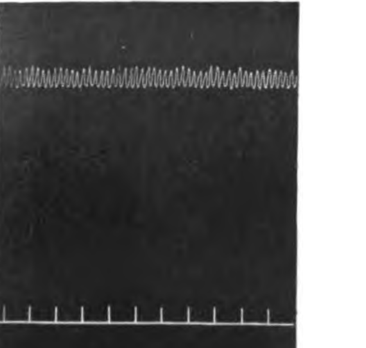
I.

II.

Fig. 8. — Influence de l'injection intraveineuse de 5 mgr. d'adrénaline, soit 0,50 mgr. par kilogr., sur la circulation chez le chat. *(Expérience 21.)*
Un espace de 7 secondes, pendant lequel la plume n'a pas appuyé sur le papier, sépare I de II. (Même légende que fig. 7.)

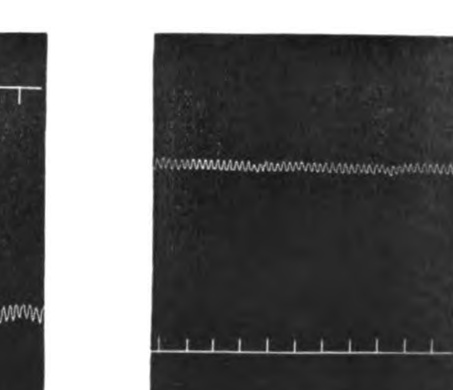


I.



II.

III.



IV.

Fig. 9. — Suite du graphique précédent. — I, 1 minute après; II, 2 minutes après; III, 3 minutes après; IV, 4 minutes après.

3 h. 20'. Ps = 55 en 15 secondes; R = 11 par minute.

3 h. 30'. Ps = 55 en 15 secondes; R = 16 par minute.

7 h. *Mort*.

Autopsie. — Œdème et congestion apoplectique du poumon. Grande accumulation de sérosité dans le péricarde. La surface externe du cœur est parsemée de larges ecchymoses. Viscères anémiés. Présence dans la rate de fins nodules de la grosseur d'une tête d'épingle. Vessie à demi-distendue par une urine très claire.

Expérience 22.

18 février 1904. — Chat ♂ adulte, 3,200 kilogr., nº 30-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,8 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie*.

3 h. 30'. Injection.

Aussitôt après, incapacité locomotrice; respiration haletante et précipitée; contractions cloniques des doigts; salivation abondante. Dilatation pupillaire.

3 h. 45'. Diminution du nombre des mouvements respiratoires; le sujet fait quelques efforts pour se lever. L'hypersalivation a cessé.

3 h. 55'. L'animal se relève; sa démarche, d'abord titubante, se raffermit peu à peu.

4 h. 20'. Retour à l'état normal.

Expérience 23.

18 février 1904. — Chat ♀ agé, 3,200 kilogr., nº 46-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 1,6 *mgr., soit* 0,50 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution de* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie*.

3 h. Injection. Mêmes symptômes que précédemment.

3 h. 10'. Hypersécrétion lacrymale; la pupille est contractée; elle se dilate dès qu'on touche à l'animal.

3 h. 20'. R = 30 par minute.

3 h. 45'. L'animal se lève; fait quelques pas; puis peu à peu retour à l'état normal.

6 h. Etat normal.

Expérience 24.

4 mars 1904. — Chat ♀ agé, 3,420 kilogr., nº 24-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3 *mgr., soit* 0,81 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 sesondes. *Mort*.

1 h. 20'. Injection.

1 h. 25'. Mêmes symptômes que précédemment; en plus, respiration asphyxique, baillements, discordance respiratoire.

1 h. 38'. Arrêt de la respiration.

1 c. 42'. Arrêt du cœur.

Autopsie. — Congestion du poumon; pas de sérosité péricardique en quantité notable; vésicule biliaire distendue; vessie vide.



Expérience 25.

22 février 1904. — Chat ♂ agé, 5,360 kilogr., nº 20-482. — *Injection dans la veine jugulaire de 5 mgr., soit 0,9 mgr. par kilogr.. d'adrénaline en solution à 1 p. 1000.* Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie.*

4 h. 52′. Injection.

Aussitôt après incapacité locomotrice, respiration halétante.

5 h. 20′. Respiration plus calme.

6 h. Retour à l'état normal.

Expérience 26.

18 février 1904. — Chat ♂ agé, 3,500 kilogr., nº 86-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3,5 *mgr., soit* 1 *mgr. par kiligr., d'adrénaline, en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Mort.*

3 h. 32′. Injection ; mêmes syptômes ;

3 h. 34′. Ecoulement de mucosité sanguinolente par les narines ;

3 h. 37′. L'animal se débat violemment ; miction.

3 h. 40′. Asphyxie. *Mort.*

Autopsie. — Œdème et congestion du poumon ; foyer apoplectique au bord antérieur du lobe diaphragmatique droit ; sérosité péricardique en quantité assez notable ; anémie de l'intestin.

Expérience 27.

4 mars 1904. — Chat ♀ agé, 2,950 kilogr., nº 31-482, anesthésié. — *Injection dans la veine jugulaire de* 3 *miligr., soit* 1 *milligr. par kilogramme d'adrénaline.* Durée de l'injection : 5 secondes. *Mort.*

1 h. 5′. Injection hypodermique de 1 centigr. de chlorhydrate de morphine, en solution à 1 p. 100.

1 h. 35′. Chloroforme. Anesthésie.

1 h. 38′. Injection d'adrénaline.

Etat comateux ; respiration irrégulière, profonde ; R. = 4 à 8 par minute ; P. = 140 environ.

2 h. 2′. Mouvements désordonnés.

2 h. 32′. L'animal se lève et cherche à se détacher. R, = 18 par minute.

8 h. 30′. Sommeil paisible.

Le lendemain matin l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Autopsie. — Lésions habituelles ; on recueille 1 c.c. de sérosité péricardique. Vessie vide.

Expérience 28.

18 février 1904. — Chat ♀ jeune, 2,470 kilogr., nº 16-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 5 *milligr., soit* 2 *milligr. par kilogramme d'adrénaline.* Durée de l'injection : 5 secondes. *Mort.*

2 h. 5′. Injection.



Aussitôt après, abattement; accélération de la respiration; dilatation pupillaire; accélération du cœur.

2 h. 25'. R. = 42; Ps. = 102.

2 h. 45'. R. = 51; battements du cœur à peine perceptibles.

3 h. 56'. R. = 49.

4 h. 13'. Arrêt des mouvements respiratoires pendant 2 minutes.

4 h. 35'. R. = 24.

4 h. 42'. *Mort.*

Autopsie. — Congestion pulmonaire. Péricarde distendu; la ponction de cette séreuse permet de recueillir 6 1/2 c.c. de sérosité limpide et transparente. Anémie de l'intestin.

Expérience 29.

8 mars 1904. — Chat ♂ jeune (1 an), 3,450 kilogr., nº 94-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,86 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline en solution à* 1 *p.* 1000. Durée de l'injection : 5 secondes. *Survie.*

2 h. 25'. Injection.

2 h. 28'. Faiblesse générale; respiration accélérée; discordance respiratoire; salivation abondante; dilatation pupillaire.

Nausées; vomissements.

2 h. 31'. La pupille se contracte; R = 192 par minute.

2 h. 40'. La respiration se ralentit.

5 h. 45'. Retour à l'état normal.

Expérience 30.

8 mars 1904. — Chat ♂ adulte, 2,360, nº 91-482. — *Injection dans la veine jugulaire d* 0,60 *mgr., soit* 0,25 *mgr. par kilogr., d'adrénaline. Survie.*

2 h. 47'. Injection.

Immédiatiatement après, augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires.

Faiblesse générale; dilatation pupillaire.

Accélération de la respiration.

2 h. 52' R = 112 par minute.

2 h. 55'. Salivation abondante. La pupille commence à se contracter.

2 h. 57'. La pupille se rétrécit de plus en plus; hypersécrétion lacrymale. La respiration se ralentit, mais est génée.

3 h. 40'. Retour à l'état normal.

Expérience 31.

Chat ♂ adulte, 3,830 kilogr., nº 99-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,95 *mgr., soit* 0,25 *milligr. par kilogramme d'adrénaline. Survie.*

3 h. 10'. Injection.

Aussitôt après, faiblesse générale; dilatation pupillaire; anhélation extrême.

3 h. 15'. Expulsion d'excréments.

3 h. 40'. Retour à l'état normal.



Expérience 32.

8 mars 1904. — Chat ♀ agé, 2,810 kgr., nº 59-482. — *Injection dans la veine jugulaire de* 0,70 *milligr., soit* 0,25 *milligr. par kilogr. d'adrénaline. Survie.*

3 h. 33'. Injection.

3 h. 40'. La respiration est très peu accélérée. Nausées, salivation.

3 h. 50'. Retour à l'état normal.

TOXICITÉ DE L'ADRÉNALINE CHEZ LE CHAT.

Nº de l'expér.	Date	Sexe	Age	Poids en kgr.	Anesthésié ou non	Titre de la solution	Dose globale en mgr.	Dose par kgr. en mgr.	Massive ou fractionnée	RÉSULTAT	OBSERVATIONS
20	2-2-03	♂	âgé	3,550	**anesthésié**	variable	19,25	5	fract.	**mort**	3 h. 15' après.
21	3-2-03	♂		2,500	**anesthésié**		10	4	»	**mort**	4 h. après.
22	18-2-04	♂	adulte	3,200	non anest.	1 p. 1000	0,8	0,25	massive	survie	
23	18-2-04	♀	âgée	3,200	»	»	1,6	0,50	»	survie	
24	4-3-04	♀	âgée	3,420	»	»	3	0,81	»	**mort**	22 minutes après
25	22-2-04	♂	âgé	5,360	»	»	5	0,9	»	survie	
26	18-2-04	♂	»	3,500	»	»	3,5	1	»	**mort**	8 minutes après.
27	4-3-04	♀	»	2,950	**anesthésié**	»	3	1	»	**mort**	7 heures après.
28	18-2-04	♀	jeune	2,470	non anest.	»	5	2	»	**mort**	3 h. 30' après.
29	8-3-04	♂	»	3,450	»	»	0,86	0,25	»	survie	
30	»	♂	»	2,360	»	»	0,60	0,25	»	»	
31	»	♂	»	3,830	»	»	0,95	0,25	»	»	
32	»	♀	âgée	2,810	»	»	0,70	0,25	»	»	

RÉSULTATS.

Les conclusions à tirer de cette troisième série d'expériences ont trait :

1º à la dose mortelle pour le chat de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.

2º à l'action générale de l'adrénaline chez cet animal.

3º à l'accoutumance et au mécanisme de la mort.

1º *Dose mortelle pour le chat de l'adrénaline injectée en solution dans les veines.* — Ce qui se dégage à première vue de l'examen comparatif des deux tableaux donnant la toxicité de l'adrénaline pour le chien et pour le chat, c'est que chez ce dernier animal la résistance à l'empoisonnement est plus grande.

Après l'injection de 5 fois 0,25 milligr. et de 1 fois 0,50 milligr. par kilogramme, 6 animaux sur 6 survivent. Le chat de l'expérience 25 survit même à une dose de 0,9 milligr.

Plus élevée que pour le lapin, le cobaye et le chien, *la dose mortelle de*

l'adrénaline injectée en solution dans les veines se trouve intermédiaire entre 0,50 et 0,81 milligr. par kilogramme.

La dose de 0,25 milligr. n'ayant pas provoqué la mort 5 fois sur 5, pourra être considérée comme dose thérapeutique limite

Le jeune chat de l'expérience 29, âgé seulement de 13 mois a résisté aussi bien à cette dose de 0,25 milligr. par kilogramme que le sujet 32, au contraire, très âgé.

Si nous considérons la dose globale, nous voyons que l'injection de 5 milligr. d'adrénaline peut être supportée par le chat (exp. 25) alors que nous l'avons vue, chez le chien, être toxique 3 fois sur 3 Ceci prouve bien la résistance plus grande du chat vis-à-vis de l'adrénaline.

2° *Action générale de l'adrénaline chez le chat.* — De même que chez le chien, si l'anesthésie ne parait pas faire varier la dose toxique de l'adrénaline, elle semble, par contre, modifier l'évolution du processus toxique.

Les expériences 20 et 21 nous avaient appris que les injections de doses formidables (10 et 19 milligr.), soit 4 et 5 milligr. par kilogramme faites sur des animaux anesthésiés par la morphine et le chloroforme, ne déterminaient la mort qu'après 3 et 4 heures. Au contraire, l'injection de 1 milligr. par kilogramme sur un animal, non anesthésié (exp. 26) provoqua la mort 8 minutes après.

Pour mieux déterminer cette influence de l'anesthésie sur l'évolution de l'empoisonnement par l'adrénaline, nous avons repris deux animaux, aussi semblables que possible (exp. 24 et 27) auxquels nous avons injecté une même dose d'adrénaline, soit 3 milligr. Le sujet de l'expérience 27, moins lourd de 500 gr. que son congénère avait été anesthésié préalablement. Il mourut seulement 7 heures après l'administration, tandis que le témoin, plus pesant et pour lequel la dose par kilogramme avait été moindre, succomba 22 minutes après l'injection. L'anesthésie semble donc bien retarder l'évolution des phénomènes toxiques.

A la dose non toxique de 0,25 milligr. par kilogramme, chez l'animal non anesthésié, l'adrénaline détermine de la faiblesse générale; le sujet se couche sur le côté, sa respiration est accélérée, parfois très accélérée, en même temps que s'observe de la discordance respiratoire. La salivation est abondante, la pupille dilatée. Parfois on observe des nausées, des vomissements; parfois, l'expulsion d'excréments.

Six à dix minutes après l'injection, la respiration quoique pouvant rester génée, se ralentit, la pupille commence à se contracter, et l'on



note de l'hypersécrétion lacrymale. L'animal se relève et une demie heure après l'injection, l'état redevient normal.

Avec une dose toxique, 1 à 2 milligr. par kilogramme, on observe les mêmes phénomènes, un peu plus précipités, et, après une période de coma, de durée variable, de l'écume sanguinolente s'écoule des narines. En même temps, la respiration devient asphyxique, puis s'arrête et quelqu temps après, le cœur s'arrête à son tour.

Chez l'animal anesthésié, et avec l'aide de la méthode graphique, il devient facile de se rendre compte des modifications circulatoires.

L'injection d'une faible dose d'adrénaline (0,014 milligr. par kilogr.), détermine immédiatement une augmentation de la pression artérielle et une irrégularité du pouls; mais, contrairement à ce qui a lieu chez le chien, il n'y a pas d'accélération immédiate; d'emblée, un léger ralentissement.

Une forte dose (5 milligr.) ne provoque pas une mort rapide par arrêt du cœur, comme chez le chien. Elle détermine une très notable élévation de la pression sanguine avec une accélération du pouls, mais le rythme se ralentit bientôt, en même temps que la pression baisse. 4 minutes après l'injection, la pression a repris sa valeur initiale, elle a peut-être même baissé légèrement et le rythme des pulsations se maintient à peine plus accéléré qu'avant l'injection

3° *Mécanisme de la mort.* — Chez le chien, anesthésié ou non, la mort par l'adrénaline est rapide; presque immédiate; chez le chat, elle est au contraire, lente chez l'animal normal; très lente, chez l'animal anesthésié.

Une fois seulement sur six, elle s'est produite au bout de 8 minutes, avec une dose de 1 milligr. par kilogramme. Avec la même dose, sur un animal anesthésié, elle s'est produite, au moins 7 heures après (la mort ayant eu lieu dans la nuit).

Sur l'animal non anesthésié, elle a lieu une autre fois 22 minutes après l'injection de 0,81 milligr., puis 3 h. 30′ aprés l'injection de 2 milligr.; tandis que sur l'animal anesthésié, elle se produisit 4 h. après l'injection de 4 milligr. par kilogramme et 3 h. 15′ après l'injection de 5 milligr. par kilogramme.

En somme, sans anesthésie la mort est arrivée 8 minutes, 22 minutes et 3 h. 30′ après l'injection; et, après anesthésie, 3 h. 15′, 4 h. et plus de 7 h. après l'injection.

Elle est donc, en général, très lente.

L'examen des graphiques relatifs au chat montre d'autre part que



l'action de l'adrénaline sur le cœur est assez fugace et que très rapidement cet organe reprend son rythme normal. Il nous semble donc difficile de reconnaître pour cause de la mort l'action sur le cœur. L'observation des animaux 24 et 28 nous a, en outre, permis de reconnaître que la respiration s'arrêtait avant le cœur.

Nous pensons donc que chez le chat, la mort se produit par asphyxie, par arrêt de la respiration.

Enfin, il est une lésion sur laquelle il nous plait d'insister et qui se trouve d'une façon constante chez les chats intoxiqués par l'adrénaline et qui mettent longtemps à mourir : c'est l'accumulation remarquable de sérosité dans le péricarde. A l'autopsie 28, il fut possible de recueillir plus de 6 c.c. d'une sérosité limpide et transparente, à peine teintée en rose.

4° *Accoutumance au poison.* — Dans leur communication, BOUCHARD et CLAUDE (1) ont montré qu'il est possible de diminuer la susceptibilité des animaux à l'adrénaline et de créer une accoutumance qui leur permette de supporter des doses toxiques. L'examen de nos graphiques montre que l'accoutumance du cœur est très rapide, chez le chat.

Au cours de l'expérience 20, une première injection de 0,014 milligr. par kilogramme détermine une modification très évidente dans le fonctionnement du cœur, puis le cœur reprend rapidement son jeu normal. Une seconde injection de la même dose, faite seulement 2 minutes après, ne détermine déjà plus de modification sensible. Une troisième injection, faite 2 minutes après, est efficace, mais une quatrième reste sans effet.

Une demie heure après, 2 injections successives de 5 milligr. chacune, restent pour ainsi dire, sans effet. La mort n'a lieu que 2 heures et demie plus tard.

Dans l'expérience 20, les résultats sont de même nature. Une première injection de 5 milligr. cause une augmentation de pression énorme et une accélération notable du pouls; une deuxième injection de la même dose, faite seulement 6 minutes après, ne modifie plus que très légèrement la mécanique circulatoire.

V. — Conclusions générales.

I. Pour le chien, comme pour le lapin et le cobaye, la dose mortelle de l'adrénaline injectée en solution dans les veines se trouve intermédiaire entre 0,1 et 0,2 milligr. par kilogramme.

(1) BOUCHARD et CLAUDE : *loc. cit.*



II. Pour le chat, qui présente une résistance remarquable à l'action de cette substance, la dose mortelle se trouve intermédiaire entre 0,5 et 0,8 milligr. par kilogramme.

III. L'anesthésie par morphine et chloroforme ne fait pas varier la dose toxique, mais modifie l'évolution du processus toxique. Elle empêche l'influence accélérante sur la respiration, supprime l'anhélation et chez le chat retarde la mort.

IV. La mort par l'adrénaline est rapide chez le chien qu'il soit anesthésié ou non; elle est au contraire lente chez le chat à l'état de veille et très lente chez ce même animal anesthésié. Elle a lieu chez le chien par arrêt du cœur et chez le chat par asphyxie.

V. L'accoutumance du cœur à l'adrénaline est extrêmement rapide chez le chat et se manifeste déjà quelques minutes après l'injection.

VI. Le principe actif des capsules surrénales doit être considéré comme étant surtout un poison du système nerveux.

Alfort, 11 mars 1904.

AUS DER KLINIK DES PROF. MAIXNER IN PRAG.

Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins.

VON

Dr VÁCLAV PLAVEC.

Theobromin ist wie das Koffeïn ein Methylderivat des Xanthins, und es sind daher beide Substanzen chemisch nahe verwandt. Auch ihre physiologische Wirkung im Körper ist ähnlich und im Grunde genommen nur quantitativ verschieden. Die beiden genannten Präparate sowie überhaupt alle Methylderivate des Xanthins wirken hauptsächlich auf das Muskel- und Nervensystem.

Die diuretische Wirkung wurde viel früher beim Koffein erkannt. In Holland hat bereits im Jahre 1725 ZWINGER die Wassersucht mit einem Kaffeeaufguss behandelt; das reine Koffein empfahlen als cardiacum und diureticum erst BRACHENRIDGE, HUCHARD, LÉPINE, RIEGEL u. A.

Auf die diuretische Wirkung des Theobromins lenkte die Aufmerksamkeit der Kliniken vor nicht langer Zeit v. SCHROEDER (1) durch seine Versuche an Kaninchen. Nach den Versuchen SCHROEDER's wird das Koffein vom Theobromin bedeutend übertroffen, denn das letztere ist ganz ungefährlich, eine Reizung des Zentralnervensystems tritt erst bei lethalen Dosen auf und diese sind ungefähr sechsmal grösser als beim Koffein; andererseits ist die diuretische Wirkung des Theobromins viel grösser als die des Koffeins.

Die Frage der diuretischen Wirkung des Theobromins ist bisher noch nich definitiv entschieden. Die Mehrzahl der Autoren behauptet zwar nach der unsprünglichen Lehre v. SCHROEDER's, dass das Theobromin ein wahres, auf das Nierenepithel wirkendes Diuretikum sei und

dass der Erfolg fast immer prompt eintrete; es giebt aber auch einige Autoren, welche die diuretische Wirkung des Theobromins sehr skeptisch betrachten. v. SCHROEDER ist zu seinem Schlusse durch Tierversuche gekommen, während die klinische Erfahrung, von welcher aus die übrigen Autoren die diuretische Wirkung betrachten, nicht immer so positiv und einheitlich ausfiel, dass jedermann von dem hohen diuretischen Werte und der sicheren Wirkung des Theobromins überzeugt wurde.

FÜRBRINGER, (2) der bald nach GRAM (3) das Diuretin (1) prüfte, führt an, dass es zwar eine sicherere Wirkung besitzt als das Koffein, dass sich jedoch der erwartete Erfolg häufig nicht einstellt. W. SCHMIEDEN (2) vergleicht die Diuretinwirkung mit der Wirkung des Kalomels und glaubt, dass sie ebenfalls so unkonstant ist.

CHMELNICKU (2) sah eine diuretische Wirkung nur bei Emphysem. NICKSTAEDT (2) beobachtete nur eine so kleine diuretiche Wirkung, dass sie nicht zu vergleichen ist mit der Wirkung bei Kali aceticum, Scilla oder Kalomel. Auch BARDET (4) giebt an, dass das Diuretin kein so vorzügliches Mittel ist, wie man gewöhnlich annimmt.

MONTAG (5) empfiehlt zwar das Agurin als gutes Diuretikum, er konnte aber mit Digitalis bisweilen bessere diuretische Resultate erzielen.

Gegen diese und vielleicht noch einige ähnliche mehr oder minder skeptisch lautende Betrachtungen der diuretischen Theobrominwirkung steht in der Literatur freilich eine grosse Reibe klinischer Beobachtungen, welche das Theobromin (resp. die Theobrominpräparate) für ein verlässliches und stark wirkendes Diuretikum erklären (2). Ein grosser Teil dieser Beobachtungen stimmt sogar darin überein, dass das Theobromin (resp. Diuretin oder später Agurin) ein so vorzügliches Diuretikum sei, dass es auch in Fällen wirkt, wo Digitalis, Strophantus, Scilla, Kalomel oder Koffein versagten (GRAM, KORITSCHONER (6), HOFFMANN (7), FRANK (8), ASKANAZY (2), HUCHARD (4), OSTROWICZ (8), FAUSER (9), v. KÉTLY u. a.).

(1) Wie allgemein bekannt ist, wird das Theobromin in der praktischen Medizin wegen der schweren Löslichkeit gewöhnlich in der Form der sogen. Doppelsalze verordnet, und wenn ich also in folgendem über die klinischen Erfahrungen mit dem Theobromin sprechen werde, handelt es sich eigentlich immer um die Wirkung eines von diesen künstlichen Präparaten : Theobrominnatrium-natriosalicylicum (sogen. Diuretin), Theobromin-lithium-lithiosalicylicum (sogen. Uropherin), Theobrominnatrium-natriobenzoicum und in der letzten Zeit Theobrominonatrium-natrioceticum (sogen. Agurin).

(2) Es wäre vielleicht überflüssig, die diesbezügliche, sehr zahlreiche Litteratur auch hier anzuführen; es sei mir erlaubt, nur auf andere schon früher von ASKANAZY (2), LEWITT (11) oder von mir selbst (12) publizirten Abhandlungen hinzuweisen.



Es ist aber von grosser Bedeutung, dass nicht nur die übrigen, sondern auch die letztgenannten Autoren immer gewisse Fälle von hydropischen Kranken verzeichnen, wo die Diurese sich nach Theobromin nicht erhöhte; sie widmen jedoch diesen Fällen nicht die gehörige Aufmerksamkeit. Besonders bei Nephritis war die diuretische Wirkung des Theobromins eine ungleiche. HNÁTEK (13) und FRANK verzeichnen eine stärkere diuretische Wirkung bei chronischen Nephritiden als bei Herzfehlern, während die übrigen Beobachter angeben, dass das Theobromin am besten bei intakter Niere wirke. GEISLER (14) und HNÁTEK beobachteten bessere diuretische Resultate bei akuten Nephritiden als bei chronischen; ASKANAZY, HUCHARD, LITTEN (15), MICHAELIS (15), REYE (16) geben das Gegenteil an.

Bezüglich der Nierenentzündung kann diese ungleiche Wirkung des Theobromins keineswegs überraschen, denn wir wissen nicht, wie in dem einzelnen Falle das Epithel der Nieren affizirt ist; auffallend bleibt jedoch, dass auch bei völlig gesunden Nieren und gesundem Herzen das Theobromin versagte. Bei Exsudaten der serösen Häute (besonders bei Karzinomatose und Tuberkulose) und bei Transsudaten in der Bauchhöhle, infolge Störungen der Zirkulation im Pfortadersystem, sind die Resultate gewöhnlich negativ gewesen (GEISLER, FRANK, PAWINSKI (17), HOFFMANN, HOLLE (18) u. a.). FRANK beobachtete in Fällen von exsudativer Pleuritis eine diuretische Wirkung bloss in einem Falle; NUSCH gibt sehr ungleichmässige Resultate an. CERWINKA (19) ist der einzige, welcher bei Exsudaten nach Agurindarreichung eine Steigerung der Diurese auf die zwei- bis dreifache Menge verzeichnet. Bei Cirrhosis hepatis werden bloss von SIEFART (2), MICHAELIS und TAUSZK (20) vereinzelte Erfolge angegeben, während alle anderen Autoren von einem negativen Resultate sprechen.

Nicht minder strittig ist die Wirkung des Theobromins auf den gesunden Menschen. Nach einigen Berichten ist die Diurese eine überraschende, nach anderen ist dieselbe nur unbedeutend. PFEFFER (13) und HOFFMANN beobachteten keine oder nur eine unbedeutende Diurese. Bessere Resultate hatten GEISLER, HNÁTEK, IMPENS (21), HESS (22) und v. KÉTLY. DESTRÉE allein beobachtete bei einem Manne mit Ischias und bei einer neurasthenischen Frau eine Erhöhung der Diurese fast auf die dreifache Menge. MICHAELIS prüfte das Agurin bei einem einseitigen Nierentumor und bei einem Kollegen, jedoch mit ungleichem Erfolge: Im ersten Falle stieg die Diurese ebenso wie bei DESTRÉE auf die dreifache Menge, während im zweiten sich die Diurese bei der Agurinbehand-

lung (5 Tage) nicht änderte. IMPENS gibt an, dass die Steigerung der Diurese bei einem Gesunden nur in den ersten Stunden nach dem Einnehmen des Theobromins (d. h. Diuretins oder Agurins) erfolgt, während sich später im Gegenteil eher eine Verminderung der Diurese einstellt, sodass die ganztägige Harnmenge unverändert bleibt.

Aus dieser kurz gefassten Theobrominlitteratur ist leicht zu ersehen, wie die einzelnen Angaben bedenklich auseinander gehen und wie oft die diuretische Wirkung des Theobromins versagt, obzwar auch vom klinischen Standpunkte aus die diuretische Wirksamkeit des Theobromins im ganzen nicht bezweifelt werden kann. Nach meiner Anschauung aber ist diese Ungleichmässigkeit der diuretischen Wirkung des Theobromins nur eine scheinbare, und teils aus meinen auf der Klinik des Herrn Prof. MAIXNER beobachteten Fällen, teils gerade aus der bisherigen Theobrominlitteratur glaube ich, dass auch die klinische Erfahrung über die Theobromindiurese, ähnlich wie die v. SCHROEDER'schen Versuche zu einem einheitlichen Schlusse führt, welcher aber im wesentlichen von dem SCHROEDER'schen abweicht, d. h. die Wirkung des Theobromins nicht in die Nieren, sondern in das Herz und in die vasomotorischen Zentren verlegt.

Um ein eigenes Urteil zu erlangen, prüfte ich das Theobromin an mir selbst und an zwei anderen gesunden Leuten; ausserdem bei einem Tabiker, der an keinerlei Nierenaffektion oder Zirkulationsstörung litt.

Mit Bezug auf die Angaben von IMPENS hatte ich mein Augenmerk in erster Linie auf die Diurese in den ersten Stunden nach Einnehmen des Theobromins gerichtet.

Vier Stunden nach dem Mittagsmahle wurde zuerst die Blase entleert und darauf nach 1 Stunde 15 Min. von neuem urinirt : 59 c.c. Dann wurde 0,5 gr. Agurin ohne Wasser genommen und nach weiterer 1 Stunde 15 Min. urinirt : 58 c.c. und nach einer halben Stunde noch 22 c.c. Die Resultate mit Diuretin fielen prozentuell ganz ähnlich aus. Ein anderer Versuch bestand darin, dass ich einem mässigen Potator, der bei gleicher Diät zirka 2500 c.c. täglich urinirte, 3 Stunden nach dem Essen 1 gr. Diuretin gab; 3 Stunden danach urinirte er 290 c.c., was proportional mit der Zeit multiplizirt, die gewöhnliche Tagesmenge des Harns ergeben würde.

Zu ähnlichen Resultaten kam ich, als ich die ganztägige Harnmenge beobachtete. Bei dem letztgenannten Manne gab ich vom 27 März bis 7 April stets nur manchen Tag 5 gr. Agurin oder Diuretin in Lösung, und die Diurese gestaltete sich folgendermassen : 2600 — *Agurin* : *2700*—2600— *Diuretin* : *2700* —3200—2500—2550— *Agurin* : *2550*—3100—2800 — *Diuretin* : *2900*—2600. Bei dem schon genannten Tabiker gab ich 4 Tage Diuretin ; zuvor war die Diurese in 24 Stunden : 1900—2000—1700—1400—2000—2000—1900—2000.

Agurin 5 gr. in Lösng : 1700—1950—1700—1800.

Während der Pause : 2000—1600—1900—1800—1800.

Diuretin 5 gr. : 2600—1830. Ein Tag Pause : 2000 und dann wieder Diuretin : 2100 —2000. In weiteren 5 Tagen war die Diurese : 1700—2000—1900—1900—1800—2000.

Aehnlich fiel auch der dritte Versuch bei einem 8jähr. Knaben (mit 2 gr. Augurin oder Diuretin täglich) negativ aus.

In keinem von den erwähnten Fällen kann man von einer sichtlich erhöhten Diurese infolge Darreichung von Theobromin sprechen; selbst die relative Erhöhung der Diurese in den ersten Stunden nach Einnehmen des Diuretins liess sich nicht konstatieren. Ich muss daher mit Pfeffer uud Hoffmann übereinstimmen, dass das Theobromin im Gesunden eine Erhöhung der Diurese nicht hervorrufe.

Auch bei mit Hydrops behafteten Kranken konnte ich nicht in vielen Fällen eine ersichtliche Steigerung der Diurese mit Theobromin erzielen. So beobachtete ich weder bei einfachem Aszites noch bei den Exsudaten (sei es entründlicher, tuberkulöser oder karzinomatöser Natur) eine Steigerung der Diurese.

Auch bei reiner Nephritis (ohne besondere Herzkomplikationen) waren unsere diuretischen Resultate keineswegs zufriedenstellend (12). Selbst in den besten Fällen, in denen es überhaupt zu einer erhöhten Diurese kam, war der Unterschied in der Diurese ein unbedeutender. Bei einer subakut Nephritis schwankte die die Diurese während der Behandlung mit Koffein und Diuretin um 1200 c.c. Die später eingetretene Urämie mit ihren schweren Symptomen bewies jedoch, dass die sekretorische Tätigkeit der Nieren doch eine ungenügende war. Bei chronischen Nephritiden trat zwar einige Tage nach der Ankunft des Patienten bei Darreichung von Theobrominpräparaten eine Erhöhung der Diurese um zirka ein Drittel ein. Es ist aber zweifelhaft, ob es sich in jedem dieser Fälle um eine diuretische Wirkung des Theobromins handelte, denn man muss auch berücksichtigen, dass es sich hier um den Einfluss der Diätregelung handelt, was bei einer Nierenentzündung von ganz besonderer Bedeutung ist. Nach Aussetzen der Theobrominpräparate trat gewöhnlich keine Aenderung in der Diurese ein und wir können auch schon daraus auf eine nur unbedeutende diuretische Wirkung schliessen.

Die besten diuretischen Wirkungen des Theobromins beobachteten wir bei Oedemen infolge Zirkulationsstörung, obwohl auch hier sich Fälle vorfanden, in welchen die diuretische Wirkung nicht eintrat. Geschah dies bei einer vorgeschrittenen Affektion, welche in kürzester Zeit letal endigte, dann überraschte das negative Resultat nicht. Häufig jedoch trat bei noch ziemlich gut erhaltenen Fällen, bei denen später eine Besserung sich einstellte, nach Theobromin eine nur unbedeutende Erhöhung der



Diurese ein. Es gab auch Fälle, wo das Theobromin anfangs garnicht wirkte, während es später verabreicht, eine deutliche Steigerung der Diurese hervorrief. Bei näherer Analyse dieser Unterschiede in der Diurese bei Zirkulationsstörungen zeigt es sich, dass diese ungleiche Theobrominwirkung auf die Diurese keineswegs nur eine zufällige ist und dass das Theobromin nicht auf jeden infolge einer Zirkulationsstörung hervorgegangenen Hydrops gleich wirkt. Bei zwei Fällen von Emphysema pulm. mit bedeutender Anasarca der unteren Extremitäten trat im ersten Falle eine Erhöhung der Diurese bloss um 200—300 c.c. ein (auf ursprüngliche 700 c.c.) und in zweiten Falle änderte sich nach Theobromin die Diurese sowie auch Anasarea so gut wie gar nicht.. Auch in Fällen von mehr entwickelter Erkrankung der Herzklappen und Herzostien, besonders wenn dieselbe mit grösserer Beschleunigung des Pulses oder Arythmie verbunden war, stieg die Diurese niemals auffallend.

Die grösste Steigerung der Diurese beobachtete ich bei dilatativen Hypertrophien des Herzens, bei denen — nach dem niedrigen, mässig arrhytmischen Pulse bei unreinen Tönen oder schwachen Geräuschen zu schliessen — mehr die Herzmuskelschwäche vorherrschte als eine Verengerung der Ostien oder der ungenügende Verschluss der Klappen. In einem solchen Falle stieg die Diurese von 100 auf 4000 c.c. ohne Anwendung anderer Kardialmittel, in einem anderen Falle, wo unbedeutende Oedeme bestanden, von zirka 600 auf 1600 c.c. Das es sich wirklich um eine Theobrominwirkung handelte, kann man aus der entsprechenden Aenderung der Diurese erkennen, wenn der Kranke für einige Tage das Agurin oder das Diuretin aussetzte und dann neuerdings zu nehmen begann oder wenn die Dosis gesteigert wurde.

Auf solche Fälle, bei denen die Zirkulationsstörung und die Oedeme hauptsächlich in einer Adynamie und Schwäche des Herzmuskels beruhten, hatte Digitalis bezüglich der Diurese keinen Einfluss. Bestand aber ausser der Adynamie noch eine grössere Beschleunigung oder Arrhytmie des Herzschlages, dann war es nothwendig, früher Digitalis zu geben. Die nach der Regelung der Herztätigkeit stark erhöhte Diurese stieg sodann bei Theobromindarreichung noch um ein bedeutendes Mass. Ich mus daher mit PAWINSKI übereinstimmen, dass das Theobromin auf die Innervation des Herzens und somit auf den Rhytmus der Herztätigkeit keine Wirkung ausübt. Zu ähnlicher Anschauung gelangten noch manche andere Beobachter, denn es wird von vielen Seiten behauptet, dass man die besten diuretischen Resultate erzielt, wenn ausser einem Theobrominpräparat entweder zuvor oder gleichzeitig Digitalis verabreicht wird

(Hoffmann, Frank, Demme (6), Huchard, Litten, Michaelis, de Buk, Cerwinka, Nusch (25), Fauser u a.).

Auch Pawinski, Franck, Buchwald (26), Huchard, Hess, Solacolu (27) und Fauser beobachteten die grösste diuretische Wirkung des Theobromins bei solchen Oedemen, wo die Zirkulationsstörung hauptsächlich in einer Erkrankung des Herzmuskels beruhte (Arteriosklerosis).

Nach Pawinski nützt die Digitalis bei Herzklappenfehlern am besten zu Anfang der Erkrankung; wenn jedoch nach der Hypertrophie eine Schwäche des Herzmuskels infolge beginnender Degeneration eintritt, dann kann nach Pawinski noch — so lange die Degeneration nicht weit vorgeschritten ist — das Diuretin (d. i. Theobromin) von Nutzen sein.

Die sekundären Veränderungen des Myokards und die daraus folgende Schwäche des Herzens finden wir am häufigsten bei der Arteriosklerose, bei Erkrankung der Klappen und des Ostiums der Aorta, bei Potatoren und bei chronischen Nephritiden, und gerade in diesen pathologischen Fällen hatte auch das Theobromin nach unserer Beobachtung die beste diuretische Wirkung. Bei unseren chronischen Nephritikern war der diuretische Effekt desto deutlicher ausgeprägt. je mehr die Verminderung der Diurese ausser der Nephritis auch durch die Adynamie des Herzens verursacht wurde; in Fällen, wo klinisch eine Störung der Herztätigkeit, im Vordergrunde stand, stieg die Diurese nach Theobromin bis auf die dreifache Harnmenge. Auch v. Kétly, Solacolu bemerken, dass unter allen chronischen Nephritiden bloss bei der arteriosklerotischen Niere eine erhöhte Diurese nach Theobromin eintrat.

Geisler und Michaelis fanden allein eine grössere Erhöhung der Diurese bei Klappenfehlern als bei den sog. Myokarditiden Nach meiner Ansicht kann man nicht in jedem Falle von Herzfehlern Myo- und Endokarditis genau von einander scheiden und ich glaube, dass auch die Fälle von Geisler und Michaelis eine Erkrankung des Myokards nicht ausschliessen.

Es ist nun eine wichtige Frage, wie diese ungleichmässige Wirkung des Theobromins auf die Diurese zu erklären ist. Nach der Anschauung Schroeder's, welcher die diuretische Wirkung des Theobromins (ähnlich wie die des Koffeins) durch eine diuretische Beeinflussung des Sekretionsepithels der Nieren erklärt, sollte eine Erhöhung der Diurese nicht nur in jedem Falle von Hydrops, sondern auch im gesunden Organismus eintreten. Hoffmann, Impens, Michaelis wenden mit Rücksicht auf ihre negativen Resultate bei Gesunden zwar ein, dass ein gewisses Uebermass von Flüssigkeit im Körper vorhanden sein müsse, wenn unter dem Einflusse

des diuretischen Mittels eine dauernde Erhöhung der Diurese eintreten soll. Diese Erklärung ist aber sehr wenig wahrscheinlich, da es bekannt ist, dass sich nach dem Flüssigkeitverluste das Durstgefühl richtet und nach diesem wiederum die Aufnahme von Flüssigkeit in den Körper. Wenn also bereits bei den Versuchen dieser Autoren eine auffallend erhöhte Diurese infolge der besonders angeordneten, gleichmässigen Aufnahme von Flüssigkeiten nicht eintrat, sollte man wenigstens einen auffälligen Durst konstatieren. Bei meinen Versuchen an Gesunden habe ich den betreffenden Personen das Trinken nicht verboten und doch stellte sich weder eine Erhöhung der Diurese noch ein besonderes Durstgefühl ein.

Alle echten Diuretica, sei es salinischer oder organischer Natur, steigern die Diurese bei erhöhtem Durstgefühl selbst ohne einen Vorrat an freier Flüssigkeit. Nach HNÁTEK erreichte BRUNTON auch mit Digitalis bei Gesunden nicht nur eine Erhöhung der Diurese, sondern auch Durstgefühl. Bei Hunden beobachtete ich selbst eine erhöhte Diurese und grossen Durst nach Verabreichung von Terpentinöl in Gelatinekapseln. Wenn also das Theobromin und ähnliche Verbindungen echte Diuretica wären, müssten sie stets bei normalem Blutkreislauf und gesunden Nieren eine Erhöhung der Diurese hervorrufen, selbst wenn im Körper nicht freie Flüssigkeit wäre.

IMPENS glaubt, dass das Kaninchen deshalb so bedeutend auf das Theobromin durch Erhöhung der Diurese reagirt, weil es — zum Unterschied vom Hunde — stets einen kleinen Flüssigkeitsvorrat im Cavum peritoneale besitzt. IMPENS will damit vielleicht den auffallenden Unterschied in der diuretischen Reaktion erklären, welche v. SCHROEDER (28) beim chloralisirten Kaninchen und Hunde nach dem Koffein beobachtete; beim Kaninchen wurde die Diurese um 6 % des Körpergewichtes erhöht, während sie beim Hunde unverändert blieb. SCHROEDER suchte dies auf natürlichem Wege zu erklären und schloss, dass das Koffein auf die Niere des Hundes keinen Einfluss ausübe.

Die negativen Resultate bezüglich der Diurese bei mit Aszites behafteten Leuten, die an einer Störung des Pfortaderkreislaufes oder an Exsudaten der serösen Höhlen litten, bestätigen die Anschauung von IMPENS u. a. keineswegs. In solchen Fällen besteht ein bedeutender Vorrat an freier Flüssigkeit im Körper, die Nieren und die Zirkulationsapparate sind in ihrem gesunden Zustande unberührt, und doch trat eine erhöhte Diurese in der Mehrzahl der Fälle nicht ein.

Die verhältnismässig unbeteutend diuretischen Resultate, die GEISLER, HNÁTEK, HESS und v. KÉTLY durch die Theobrominpräparate an Gesunden

erreichten, können mit Rücksicht auf die Lehre von v. SCHROEDER nicht befriedigen HNÁTEK nimmt ausserdem eine bedeutende Mitwirkung des im Uropherin enthaltenen Lithiums auf die Diurese an. Bloss die Resultate von DESTRÉE (l. c.) würden der Existenz einer diuretischen Wirkung des Theobromins auf das Sekretionsepithel der Nieren entsprechen. DESTRÉE ist leider mit seiner Beobachtung ganz allein geblieben.

Wenn wir auf dem Standpunkte stehen, dass das Koffein und das Theobromin, die Diurese erhöhen infolge ihrer chemischen Einwirkung, d h. Reizung des Nierenepithels zur grösseren Tätigkeit, so muss es uns auffallend sein, dass selbst nach tötlichen Dosen dieser zwei Präparate die reizende Wirkung in den Nieren nicht eine solche Höhe erreicht, dass sie wenigstens zu einer teilweisen Alteration des Nierenepithels führen würde (Albuminurie oder Anurie). Etwas derartiges ist nirgends beschrieben, obwohl über die Wirkung des Koffeins und Theobromins im Körper bereits eine grosse Reihe von eingehenden Arbeiten erschienen ist. Nach v. SCHROEDER steigt die Diurese mit der Koffeindosis nur bis zu einem gewissen Masse; nimmt die Dosis noch weiter zu, so bleibt die Diurese dennoch unverändert. Bei Nephritikern wurde auch bei der Maximaldosis des Koffeins oder Theobromins keine Verschlimmerung des entzündlichen Prozesses beobachtet, obwohl das Epithel hier sehr refraktär ist; es wurde in Gegenteil sogar ein Sinken der Albuminurie sichergestellt. KORITSCHONER gab bis 10 gr. Diuretin pro die und beobachtete eine Erhöhung der Diurese bis auf 12,000 c.c. und doch trat in seinen Fällen eine Abnahme der Zylinder und des Eiweisses im Harn ein; es hat sich also nach der Maximalwirkung des Theobromins die Nephritis nicht nur nicht verschlimmert, sondern sogar gebessert. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch TAUSZK u a.

Danach wären das Koffein und das Theobromin so adäquate Reizmittel des Nierenepithels, dass es in der Pharmakologie kein zweites Analogon gäbe.

Diese Umstände sind umsomehr auffallend, als doch andererseits die heftige Einwirkung des Koffeins und Theobromins auf den Muskel wohlbekannt ist. Diese Wirkung äussert sich zwar hauptsächlich bei Kaltblütern (bereits bei Milligrammdosen), aber JOHANNSEN (29) beobachtete eine ähnliche Wirkung des Koffeins, auch bei Katzen und PERETTI (29) bei Hunden und Kaninchen. FILEHNE (1), ALBANESE (30), BONDZYNSKI und GOTTLIEB (20) fanden, dass das Theobromin am Froschmuskel eine grössere Starre hervorruft als das Koffein. FILEHNE wies gleichzeitig nach, dass das Theobromin zum Unterschiede vom Koffein auf das Zentral-

nervensystem nicht einwirke. Nur bei letalen Dosen des Theobromins beobachtete v. SCHROEDER bei Kaninchen eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit. Infolgedessen ist das Theobromin viel weniger giftig und wird in 5—6 mal höheren Dosen vertragen als das Koffein. Umsomehr fällt aber bei der klinischen Beobachtung seine Muskelwirkung in Betracht.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen wirkt das Theobromin öfter und viel mehr diuretisch als das Koffein. Hingegen wissen wir auch, dass die Wirkung des Theobromins auf den Muskel eine mächtigere ist und dass man das Theobromin in höheren Dosen verabreicht. Es ist daher ganz natürlich, wenn wir auch diese Wirkung des Theobromins bei den beobachteten Fällen nicht ausseracht lassen. Wir müssen die Muskelwirkung des Theobromins schon deshalb in Betracht ziehen, weil die diuretische Wirkung des Theobromins sich ganz besonders in jenen Fällen äusserte, in denen der Herzmuskel pathologisch verändert war. Bei gesunden Leuten und beim einfachen Aszites wirkt das Theobromin bis auf geringe Ausnahmen nicht; ausserdem ist es auch nicht sichergestellt, ob es sich bei den Leuten, bei denen sich auch unter diesen Umständen eine Wirkung einstellte, nicht um eine Erkrankung des Herzmuskels handelte. Bei einer Störung des Pfortaderkreislaufes tritt gewiss der Aszites um so eher auf, je schwächer die Herzkontraktionen sind. Wenn durch Kardiaka die Tätigkeit des Herzmuskels geregelt wird, kann ein derartiger Aszites (auch ohne eine Aenderung der Pulsfrequenz) kleiner werden oder völlig schwinden, während sich ein bei regelmässig funktionirendem Herzen entstehender Aszites nach einem bloss auf den Herzmuskel wirkenden Arzneistoffe entweder nur unbedeutend oder überhaupt nicht ändern wird. Ein echtes Diuretikum müsste in jedem Falle von Aszites gleich wirken. Die Ausnahmen der diuretischen Theobrominwirkung beim Aszites und bei Exsudaten der serösen Höhlen können wir uns daher eher durch die Herzmuskelwirkung des Theobromins als durch den direkten Einfluss auf das Nierenepithel erklären.

Dass solche Verhältnisse tatsächlich existiren, davon konnte ich mich gerade in der letzten Zeit überzeugen. Es handelte sich um einen älteren Herrn, welcher einen starken Potus von Bier durch viele Jahre gestand und seit kurzer Zeit mit einem grossen Aszites und leichter Atemnot behaftet war, die Füsse waren jedoch nicht angeschwollen. Die ausgeführte Untersuchung ergab zwar die sicheren Zeichen für die Cirrhosis hepatis, man konnte aber auch eine mässige Erweiterung und Adynamie des Herzens erweisen. Nur in diesem Falle sah ich nach Theobromindarreichung den selbständigen Hydrops der Bauchhöhle unter der erhöhten

Diurese verschwinden, während in zahlreichen anderen Fällen von einfachem Aszites das Theobromin ohne Wirkung blieb.

Die anregende Wirkung des Theobromins auf den Herzmuskel können wir nicht nur aus der Ungleichmässigkeit der diuretischen Wirkung des Theobromins annehmen, sondern auch aus den Versuchen, die ein Anhänger der SCHROEDER'schen Lehre am isolirten Froschherzen anstellte. IMPENS beobachtete nämlich, dass durch das Hinzufügen von Theobromin zur Ernährungsflüssigkeit die absolute Kraft der Herzkontraktionen zwar sank, dass sich aber andererseits das Volumen jeder einzelnen Herzkontraktion unter der Theobrominwirkung etwas vergrösserte, so weit die Ueberlastung (= Blutdruck) einen gewissen Grad nicht überschritt. Die die Blutzirkulation fördernde Herzwirkung des Theobromins, welche v. SCHROEDER noch nicht kannte, ist also von IMPENS mit Bestimmtheit nachgewiesen. Wir sehen also, dass das Theobromin auch ohne Erhöhung des Blutdruckes die Zirkulation ausgiebig fördern kann. Vielleicht ist eben deshalb die Herzwirkung des Theobromins v. SCHROEDER und vielen anderen Autoren entgangen, weil das Theobromin durch die Ausgiebigkeit der Herzkontraktion und nicht durch Erhöhung der Pulsfrequenz wirkt.

Die Beobachtung von IMPENS ist um so glaubwürdiger, weil auch viele der bereits erwähnten Kliniker eine Steigerung der Herztätigkeit bei der Theobrominbehandlung beschreiben. GRAM, KOUINDJY-POMERANTZ (2), KORITSCHONER, SIEFART, KRESS (2), SCHMIEDEN stimmen zwar mit v. SCHROEDER überein, dass das Theobromin auf das Herz nicht einwirke, aber die von PFEFFER, HOFFMANN, BABCOCK (2), GEISLER, PAWINSKI, ASKANAZY und SOLACOLU angeführten Beobachtungen haben den bestimmten Nachweis geliefert, dass die Grösse des Pulses und teilweise auch der Herzrhytmus sich früher ändere als die Diurese und die Oedeme. Nach diesen Autoren nimmt gleich nach den ersten Dosen des Diuretins (resp. Theobromins) die Dyspnoë ab und die Kranken fühlen sich leichter. An den Sphygmogrammen von GEISLER, HOFFMANN und PAWINSKI kann man genau erkennen, dass der Puls zur Zeit der Diuretinbehandlung ein höherer ist und schneller ansteigt.

ASKANAZY und TAUSZK empfehlen, gestützt auf ihre zahlreichen Fälle, das Theobromin als ein vorzügliches Kardiakum, welches auch ausserhalb der Zeit der Oedeme bei Herzfehlern und besonders bei Angina pectoris von guter Wirkung ist. PAWINSKI empfiehlt das Theobromin besonders bei der Insuffizienz der Aorta. Auch in unseren zwei Fällen von Aorteninsuffizienz fühlten sich die Kranken bereits am zweiten Tage der Theobrominbehandlung kräftiger, ihre Atemnoth und Brustbeklemmung

wurden geringer, obwohl es sich in einem der Fälle gar nicht um Oedeme handelte. Auch in den anderen Fällen von inkompensirten Herzfehlern konnte man eine gewisse subjektive Erleichterung konstatieren und zwar noch früher, bevor die Oedeme geschwunden waren. Der Puls wurde bald nach der Theobromindarreichung voller, obwohl er bezüglich der Frequenz im ganzen unverändert blieb; eine Ausnahme machten die mit stärkerer Arrhytmie kombinirten Fälle, bei denen man früher Digitalis geben musste.

Bei unseren Kranken, bei denen das Theobromin schon eine deutliche Wirkung zeigte, sank die Diurese auch nach Verschwinden der Oedeme nicht unter ein gewisses (ungefähr normales, mit Rücksicht auf den Zustand des Kranken jedoch erhöhtes) Mass (zirka 1400 c.c.) und erst nach Aussetzen des Diuretins oder Agurins trat ein weiteres Sinken der Diurese ein. Eine änliche Beobachtung machten auch HOFFMANN, FRANK, v. KÉTLY und CARBONELL Y SOLÉS (31). Also auch da, wo kein Uebermass an freier Flüssigkeit besteht, erhält das Theobromin eine relative Erhöhung der Diurese, wenn es sich um ein ungenügend funktionirendes Herz handelt.

Die Erhöhung der Herztätigkeit durch Theobromin wurde also von vielen Seiten objektiv nachgewiesen, stets aber bloss bei Leuten mit Herzfehlern. Im gesunden Körper sind die Herzkontraktionen an und für sich so vollkommen, dass ohne eine Aenderung der Pulsfrequenz die Herztätigkeit nur unbedeutend steigen kann. Daher beobachtete v. SCHROEDER keine Erhöhung der Diurese beim Hunde und PFEFFER, HOFFMANN und MICHAELIS bei Gesunden. Die *kleine* Steigerung der Diurese bei Gesunden, die GEISLER, HNÁTEK, HESS und v. KÉTLY nach Theobromin angeben, kann auch durch Erhöhung der zuvor ungenügenden Herztätigkeit erklärt werden. Wenn nämlich die Störung der Herzmuskeltätigkeit einen gewissen Grad noch nicht erreicht hat, muss es gar nicht zu Oedemen kommen; ein solcher Mensch kann anscheinend vollkommen gesund sein und leidet höchstens an leichter Anämie oder mässiger Hydrämie, durch Theobromin wird jedoch die Herztätigkeit erhöht, und infolge der erhöhten Zirkulation steigt auch etwas die Diurese. Schon oben habe ich darauf hingewiesen, dass BRUNTON bei Gesunden durch Digitalis eine Erhöhung der Diurese erzielte. Uebrigens können an der Steigerung der Diurese auch die individuellen vasomotorischen Einflüsse beteiligt sein.

Bei Leuten, bei denen das Herz schwach und dilatirt ist und wo die Zirkulation so gestört ist, dass sich Oedeme und Zyanose einstellen, kann das Theobromin die Herztätigkeit und damit auch die Zirkulation und die Diurese bedeutend heben. Die die Nieren passirende, erhöhte Blut-



menge gleicht nach Darreichung des Theobromins etwa jener, die sonst passiren würde, wenn der betreffende Mensch vollkommen gesund wäre und daher sinkt auch die Diurese nach Verschwinden der Oedeme (d. i. nach Ausscheidung der freien Flüssigkeit aus dem Körper) ungefähr auf das normale Mass trotz der weiteren Darreichung und Wirkung des Theobromins.

Schliesslich ist es sehr wahrscheinlich, dass die Diurese nur deshalb bei Herzkranken steigt, weil das Theobromin viel mehr auf den kranken (degenerirten) als auf den gesunden Muskel wirkt. Der Molekularzustand und die Funktion des kranken, ermüdeten oder vielleicht bereits in Degeneration befindlichen Herzmuskels verhalten sich gewiss in chemischer Beziehung ganz anders als der gesunde Muskel.

Nach KORENTSCHEWSKY (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 49, p. 7) ist es merkwürdig, dass das Theobromin auf degenerative, mit Vacuolenbildung behaftete Formen des Paramäcium einen gewissermassen heilsamen Einfluss hat. Unter solchen Umständen ist es ganz gut möglich, dass das Theobromin besonders auf eine gewisse Form oder auf einen gewissen Grad der Degeneration des Herzmuskels einwirkt.

Ueber die Wirkung des Theobromins auf den Muskel herrscht zur Zeit keine einheitliche Anschauung. PAWINSKI beobachtete einigemale eine Verkleinerung der Herzdilatation während der Diuretinbehandlung. IMPENS glaubt, dass die absolute Kraft des Herzmuskels zwar gesunken sei, dass jedoch seine Elastizität sich gesteigert habe. JOHANNSEN (32), gestützt auf die HERMANN'sche Theorie über die physikalisch-chemische Grundlage der Muskelverkürzung, verweist darauf, dass das Koffein (1) gleichfalls eine Verkürzung und Starre des Muskels hervorruft und dass kleine Kofteindosen auf diese Weise die Muskelarbeit erleichtern können. ROSSBACH und HARTENECK (33) geben zwar im Gegenteil eine leichtere Ermüdbarkeit des Kaninchenmuskels nach Koffein an, aber andererseits ist es bekannt, dass FILEHNE (4) bei Theobromin beobachtete, dass das Herz hinreichend und prompt arbeitete, während die Körpermuskulatur des Frosches bereits erstarrt war; es ist daher höchst wahrscheinlich, dass der Herzmuskel dem Koffein und Theobromin gegenüber sich anders verhält als die Skelettmuskeln.

v. SCHROEDER erklärte das Koffein und Theobromin deshalb für echte Diuretica, weil bei dem chloralisirten Kaninchen eine bedeutende Erhöhung der Diurese eintrat, *obwohl der Blutdruch sank und die Herztätigkei*

(1) Beziehungsweise also auch das Theobromin.



unverändert blieb. Eine Aenderung der Blutzirkulation in den Nieren ist nach v. SCHROEDER schon deshalb ausgeschlossen, weil durch den Einfluss des Chlorals die Blutgefässe vollständig erschlafft sind. Fast gleichzeitig beobachtete auch LANGGAARD (33), dass die Diurese nach Koffein bei Kaninchen vom Blutdrucke ziemlich unabhängig sei.

Diese SCHROEDER'sche Motivierung der unmittelbaren diuretischen Wirkung der Koffeingruppe scheint so einfach und natürlich, dass die direkte diuretische Wirkung des Koffeins und Theobromins auf die Nieren bisher von keinem einzigen Autor in Zweifel gezogen wurde. In letzter Zeit neigt man zwar immer mehr und mehr zu der Anschauung, dass die gesteigerte Herztätigkeit und die Funktion der Vasomotoren bei der Theobromin- und Koffeindiurese von wesentlichem Einfluss sei, aber die diuretische Wirkung auf das Sekretionsepithel anerkennen dennoch alle Forscher. Obwohl PAWINSKI und GEISLER den Haupteinfluss auf die Theobromindiurese der gesteigerten Herztätigkeit und den Vasomotoren zuschreiben, sprechen sie doch andererseits von einer wahren diuretischen Wirkung auf die Nieren. Dabei wird jedoch zweier sehr wichtiger Umstände vergessen : Zunächst, dass die Diurese nicht allein auf dem Blutdrucke, sondern auch auf der Blutmenge, die in einer gewissen Zeit die Nieren passirt, beruht und dann, dass das Theobromin nicht bei allen Tieren und unter allen Umständen diuretisch wirkt, sondern bloss bei Kaninchen und bei mit Herzschwäche behafteten Leuten (ohne Rücksicht auf den Vorrat an freier Flüssigkeit).

Für die Erklärung der Theobromin- und Koffeindiurese haben v. SCHROEDER's Versuche an Kaninchen eine viel kleinere Bedeutung als man gewöhnlich annimmt. Abgesehen davon, dass FERRARA (6) das Verhalten des Blutdruckes nach Koffein ganz anders fand, als dies v. SCHROEDER voraussetzte, fällt nicht minder ins Gewicht, dass ein analoger Versuch mit Koffein am Hunde v. SCHROEDR ein vollständig negatives Resultat lieferte (1), obwohl der Organismus des Hundes dem menschlichen ähnlicher ist als der des Kaninchens, und dass ebenso negativ auch die Versuche am gesunden Menschen oder an solchen mit Hydrops behafteten Kranken ausfielen, bei denen das Herz unversehrt blieb.

Diese negative Resultate der klinischen Beobachtung zwingen uns

(1) E. ROST (1) machte eine vorläufige Mitteilung, dass es VON SCHROEDER gelungen ist, beim Hund eine Steigerung der Diurese hervorzurufen, aber eine ausführliche Abhandlung ist meines Wissens noch nicht erschienen.



entschieden, beim Kaninchen irgend welche Ausnahmeverhältnisse anzunehmen. Wir dürfen nicht vergessen dass die Diurese beim Kaninchen von anderen chemischen Faktoren abhängig ist als beim Hunde und Menschen und dass daher ein analoger Schluss hier nicht am Platze ist. Das Kaninchen ist ein Tier, welches nicht trinkt und infolgedessen auch wenig (aber häufig) urinirt. Die Ausnahmestellung des Kaninchens anerkennt auch IMPENS und erklärt, dass die Nieren des Kaninchens (und der Taube) so empfindlich gegen Diuretica seien, dass sie bereits auf solche Mittel reagiren, die auf die anderen Tiere sonst von keinem Einflusse sind. Bei intravenöser Applikation reagirt das Kaninchen nach IMPENS auch auf solche Stoffe diuretisch, die, per os gereicht, keine Diureseerhöhung hervorrufen. An Meerschweinchen habe ich selbst oft beobachtet, dass das Tier bald hernach urinirte, wenn ich ihm Phosphoröl (1) in den Magen oder unter die Haut injizirte, obwohl hier eine diuretische Einwirkung auf die Nieren ausgeschlossen ist.

Auch die Steigerung der Diurese bei erniedrigtem Blutdruck beweist keineswegs eine Einwirkung des Theobromins auf die Nieren, denn die Harnmenge hängt nicht bloss vom Blutdruck, sondern auch von der Blutmenge, welche die Nieren in einer gewissen Zeit passiert, ab. Da die Herztätigkeit nach Theobromin und Koffein steigt und dies umsomehr, je schwächer zuvor das Herz war, muss auch die Menge des Blutes, welche die Nieren durchströmt, zunehmen, ohne Rücksicht darauf, ob der Blutdruck steigt oder nicht. Schliesslich können wir auch nach dem bekannten Antagonismus der Vasomotoren erwarten, dass das Sinken des Blutdruckes nicht eine Dilatation sämtlicher Gefässe im Körper bedeutet. Gewöhnlich ist die Erweiterung der Gefässe eines Gebietes verbunden mit einer Verengerung der Gefässe eines anderen Gebietes und daher kann auch bei niedrigem Blutdruck viel mehr Blut die Nieren passieren als zuvor. Die Aenderung der Blutzirkulation zugunsten der Nierensekretion ist bei Theobromin und Koffein nicht nur möglich, sondern sogar sehr wahrscheinlich. Bei Kaninchen, die nach Theobromin zugrunde gingen, beobachtete man eine starke Injektion der Nieren und der Harnblase. Bei Koffeinvergiftung führt man wiederum eine starke venöse Plethora und eine stärkere Anfüllung der Hämorrhoidalknoten an (29). v. SCHROEDER selbst beschreibt nach Injektionen von Koffein und Theobromin ein Sinken des Blutdruckes. Weil nach seiner eigenen Beobachtung die Herztätigkeit unverändert blieb, müssen wir notgedrungen auf die Tätigkeit

(1) Bei den Versuchen über die Therapie der Phosphorvergiftung.



der Vasodilatatoren trotz der Chloralwirkung schliessen (1). Auch COHNSTEIN (36), THOMAS (21), BOCK (21), IMPENS und BELAN (37) beobachteten nach Theobromin oder seinen Präparaten ein mässiges Sinken des Blutdruckes. HOFFMANN schliesst auch aus seinen Sphygmogrammen, dass sich nach Theobromin eine teilweise Lähmung des Gefässtonus einstellt. Die Pulskurve stieg zwar schneller an und war höher, dafür aber sank sie schnell herab und die Rückstosselevation wurde deutlicher ausgeprägt, während die Elastizitätsschwingungen an Zahl und Deutlichkeit abnahmen. Ganz richtig bemerkt hiezu HOFFMANN, dass durch die Kombination der Erhöhung der Herzenergie und der Erweiterung der Blutgefässe *die Blutstromgeschwindigkeit und dadurch auch die Diurese steigt.*

Durch die Erniedrigung des Blutdruckes wird die Herztätigkeit bedeutend erleichtert. Besonders das ermüdete, dilatirte oder vielleicht schon degenerativ veränderte Herz kann sich eher und mehr kontrahiren und dadurch die Zirkulation heben. Aus diesen Gründen kommt es vielleicht zu der subjektiven Erleichterung, welche von PAWINSKI, ASKANAZY, SOLACOLU, TAUSZK und in unseren Fällen von Arteriosklerose und Insuffizienz der Aorta nach Theobromin beobachtet wurde, bevor noch die Oedeme verschwanden, oder auch in Fällen, die überhaupt ohne Oedeme verliefen. Trotz der eingetretenen Dilatation der Blutgefässe und des Sinkens des Blutdruckes steigt die Zirkulation des Blutes und damit auch die Diurese. Durch das Sinken des Blutdruckes nimmt zwar einer von den Fak oren ab, die an der Diurese beteiligt sind, durch die Erhöhung der die Nieren durchströmenden Blutmenge kann aber der sonst eintretende Verlust an der Diurese nicht nur ausgeglichen, sondern sogar vielfach übertroffen werden.

Schliesslich ist das Sinken des Blutdruckes nach Theobromin nicht so gross, dass es die Nierensekretion wesentlich beeinträchtigen könnte. Durch die Erhöhung der Herzenergie kann das Sinken des Blutdruckes ganz ausgeglichen werden. PFEFFER, GEISLER, PAWINSKI, BARDET, TAUSZK und PALACOLU konstatirten sogar ein mässiges Steigen des Blutdruckes.

Während aber GEISLER und PFEFFER die Ursache der Blutdrucksteigerung in der erhöhten Herztätigkeit sehen, setzen PAWINSKI und BARDET ohne bestimmte Gründe eine Reizung der vasokonstriktorischen Zentren voraus. Aehnlich wie früher andere Autoren bei Digitalis und

(1) Bei meinen Versuchen über Asphyxie infolge Sauerstoffmangel fand ich das bekannte Spiel der Vasomotoren vollkommen erhalten, obwohl die Tiere durch Chloralhydrat narkotisirt waren.



v. SCHROEDER beim Koffein, erklärt PAWINSKI die ungleichmässige diuretische Wirkung des Theobromins durch die ungleiche Reaktion der Vasokonstrictoren bei einzelnen Menschen; bei denjenigen Menschen, bei denen die vasokonstriktorische Wirkung eine bedeutendere ist, soll auch die diuretische Einwirkung auf die Nieren völlig paralysirt sein. Mit dieser Erklärung kann ich jedoch nicht übereinstimmen, denn nach unserer Beobachtung richtet sich die diuretische Wirkung des Theobromins hauptsächlich darnach, ob die Herztätigkeit gestört ist oder nicht. Die von PAWINSKI beobachtete Blutdrucksteigerung ist schliesslich nicht so gross (gewöhnlich 10–20 mm Hg), dass wir bei der Erklärung dieser Steigerung an eine Mitwirkung der Vasokonstriktoren denken müssten.

Aehnliche Verhältnisse fand Prof. FERRARA (6) beim Koffein; das Koffein bewirkt nach seiner Beobachtung einerseits eine Dilatation der Blutgefässe, andererseits eine Erhöhung der Energie der Herzsystole; bei kleinen Dosen resultirt daraus ein Sinken des Blutdruckes, bei grösseren ein Steigen desselben trotz Erweiterung der Blutgefässe infolge einer bedeutenden Hebung der Herzkraft.

Ich bin der Anschauung, dass es viel darauf ankommt, welcher Blutdruck ursprünglich vor dem Verabreichen des Theobromins bestand. Es ist höchst wahrscheinlich, dass eine Blutdrucksteigerung dann zustande kommt, wenn der Druck bereits früher sehr niedrig war; ein auffallend niedriger Druck pflegt besonders durch eine ungenügende Herztätigkeit veranlasst zu werden und letztere wird gerade durch das Theobromin gesteigert. Bei einem seiner Fälle bemerkt PAWINSKI selbst, dass die grosse Drucksteigerung (50 mm. Hg) deshalb eintrat, weil der Druck ursprünglich niedrig war (90 mm.).

Gegen eine direkte Einwirkung auf die Nieren spricht ferner die grosse Zersetzbarkeit des Koffeins und Theobromins im Körper (34); nur ein unbedeutender Teil dieser Substanzen geht durch die Nieren in den Harn über. SCHNEIDER (35) und ROST (35) fanden im Harn von Menschen und Katzen nur Spuren von Koffein selbst nach grossen Dosen; beim Kaninchen bloss 21,3 %. Grössere Zahlen ergeben sich beim Theobromin: ROST fand im Harn des Hundes 31,8 %, des Kaninchens 28 % und des Menschen 20 %. ROST nimmt zwar an, dass je mehr eine Gattung auf diese zwei Diuretica reagiert, destomehr Koffein oder Theobromin in den Harn übergeht; die gefundenen Zahlen entsprechen aber nicht vollkommen dieser Anschauung. Wir müssen im Gegenteil annehmen, dass die Zersetzung des Theobromins und Koffeins im Körper viel mehr ihrer heftigen Einwirkung auf den Muskel entspricht.

Auch die zeitliche Folge der Wirkung des Theobromins (bezw. seiner Präparate) spricht nicht für die Anschauung von einer direkten Wirkung auf das Sekretionsepithel. Alle Autoren geben zwar an, dass das Theobromin bereits den ersten Tag wirke, aber viele bekennen auch offen, dass die maximale Wirkung erst in einigen Tagen eintrete (KORITSCHONER, CERWINKA und v. KÉTLY in 2—3 Tagen, FRANK in 3—7, PAWINSKI in 6, TAUSZK in 2—4, SOLACOLU in 3—5). Aehnlich verhält es sich mit dem Aussetzen des Theobromins. Die Mehrzahl der Beobachter stimmt darin überein (GRAM, KORITSCHONER, GEISLER, PAWINSKI, ASKANAZY, DESTRÉE, DE BUCK, HOLLE, v. KÉTLY, NUSCH, u. A.), dass die erhöhte Diurese auch nach Aussetzen des Theobromins noch einige Tage (5—10) anhält und langsam sinkt. Auch unsere Erfahrungen stimmen mit diesen Angaben überein. Wenn das Theobromin die Diurese durch direkte Einwirkung auf die Nieren hervorrufen würde, dann würde die erhöhte Diurese viel besser auf die Zeit der Theobromindarreichung beschränkt sein und würde bei nicht steigender Dosis bereits am zweiten Tage das Maximum erreichen.

Wenn wir die Lehre v. SCHROEDER's von der direkten Einwirkung des Koffeins und Theobromins verlassen und annehmen, dass über die Steigerung der Diurese durch diese Präparate hauptsächlich der Zustand des Herzmuskels entscheidet, dann finden wir es begreiflich, warum manchmal Digitalis besser wirkt als Koffein und Theobromin, während in anderen Fällen wieder das Koffein und Theobromin einen grösseren diuretischen Wert besitzt als die Digitalis (S. oben).

Wir können es jetzt auch verstehen, warum das Theobromin eine grössere diuretische Wirkung besitzt als das Koffein. Die Reaktion des Theobromins auf den Muskel ist viel intensiver (l. c.) und nach den bestehenden Angaben ist auch die Dilatation der Blutgefässe nach Theobromin eine eine stärkere. Koffein wirkt mehr auf das Nervensystem als das Theobromin; die Koffeinwirkung wird oft mit der Strychninwirkung (32) verglichen.

Durch die Anerkennung des Theobromins als reines Kardiakum ändert sich auch freilich seine Indikation. Während Digitalis auf die Innervation des Herzens von Einfluss ist und den Rhytmus und die Frequenz des Pulses regelt, regelt das Theobromin die Herzkontraktion und steigert die Gesammtarbeit des Herzens; Koffein besitzt diesen Einfluss auf das Herz in geringerem Masse, aber ist gleichzeitig eine Exzitans des zentralen Nervensystems. Daher ist das Theobromin in allen Fällen von schwacher, sonst jedoch regelmässiger Herztätigkeit indizirt

und zwar besonders dann, wo es sich um ein pathologisch verändertes Myokard handelt. Sehr gut bewährte sich uns das Theobromin bei Arteriosklerose und bei Insuffienz der Aorta, da hier das Myokard am meisten leidet und weil durch das Sinken des Blutdruckes die Herzaktion erleichtert wird. Aehnliche Erfahrungen hat auch R. BREUER (37) mit dem Diuretin gemacht und empfiehlt dieses Präparat als verlässliches Antianginosum.

Leider ist die Wirkung des Theobromins (und Koffeins) auf den Herzmuskel keine dauernde und nach unseren und fremden Erfahrungen kehren einige Zeit hernach die früheren Beschwerden wieder zurück. Die Verabreichung der Theobrominpräparate besitzt daher keine rein kurative, sondern bloss eine palliative Bedeutung. Zweimal beoachteten wir plötzlichen Tod beim Einnehmen des Theobromins. Aehnliche Erfahrungen machten bereits PAWINSKI, ASKANAZY und FAUSER. KORITSCHONER beobachtete bei Diuretin einigemale Kollaps. Ich glaube nicht, dass es sich bei Medizinaldosen des Theobromins um eine gefährliche Herzwirkung handeln kann, denn bei Herzfehlern, besonders bei Myokarditiden, kommen dera·tige Kollapse vor; man muss daraus nur entnehmen, dass das Theobromin den plötzlichen Tod nicht hintanhalten kann.

Als die wichtigsten Resultate unserer Beobachtung sehe ich an :

1 Das Theobromin bewirkt bloss bei denjenigen mit Hydrops behafteten Kranken eine bedeutende Erhöhung der Diurese, bei denen die Herztätigkeit zuvor eine ungenügende war.

2. Das Theobromin ist daher kein echtes Diureticum, sondern ein Kardiakum, das auf den Herzmuskel einwirkt und die Ausgiebigkeit seiner Kontraktionen erhöht Ausserdem werden die Vasomotoren durch das Theobromin in der Weise beeinflusst, dass eine mässige Blutdruckerniedrigung entsteht; dadurch wird die Arbeit des Herzens wesentlich erleichtert und zugleich die Erhöhung dieser Arbeit für den Beobachter mehr oder minder verdeckt.

3. Die Steigerung der Diurese nach Theobromin entsteht infolge der Erhöhung des gesammten Blutstromes in den Nieren, welche durch die Erweiterung der Nierengefässe bei der erhöhten Arbeit des Herzens zustande kommt

Meinem sehr geehrten Lehrer Herrn Prof E. MAIXNER fühle ich mich zu besonderem Danke verpflichtet, sowohl für die Anregung zu dieser Arbeit als auch für seine freundliche Unterstützung.



Litteratur.

(1) W. v. SCHROEDER : Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 1888, Bd. XXIV, p. 85.
(2) S. ASKANAZY : Arch. f. klin. Med., 1896, Bd. LVI, p. 209.
(3) CHR. GRAM : Therapeut. Monatshefte, 1890, Bd. IV, p. 10.
(4) HUCHARD : Therap. Monatshefte, 1896, p. 164 (oder La Sem. méd., Nr 3).
(5) F. MONTAG : Therap. d. Gegenwart, Februar 1903.
(6) E. FRANK : Prager mediz. Wochenschrift, 1892, Bd. XVII, p. 125.
(7) AUG. HOFFMANN : Arch. f. exp. Path. u Pharm., 1891, Bd. XXVIII, p. 1.
(8) OSTROWICZ : Ther. Monatsh.. 1902, p. 55.
(9) A. FAUSER : Allg, med. Zentral-Ztg., 1903, Nr 2.
(10) L. v. KÉTLY : Heilkunde, 1902, Nr 8.
(11) M. LEWITT : Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr 10.
(12) V. PLAVEC : Klinisch-therapeut. Wochenschr., 1904, Febr.
(13) J. HÁNTEK : Bull. intern. de l'Académie des Sciences de Bohéme, 1895, I. Teil, p. 131 (und Original-Abhandlung in böhm. Sprache.).
(14) TH. GEISLER : Berlin. klin. Wochenschr., 1891, p. 365.
(15) L. MICHAELIS : Deutsch. Aertzte-Ztg., Dezember 1901 ; M. LITTEN : Deutsch. med. Wochenschr., 1901, Nr 41.
(16) REYE : Heilkunde, 1902, 6 Heft.
(17) J. PAWINSKI : Zeitschr. f. klin. Med., 1894, Bd, XXIV, p. 315.
(18) A. HOLLE : Inaug. Dissert., München, 1902.
(19) CERWINKA : Prager med. Wochenschr., 1903, Nr 48.
(20) F. TAUSZK : Pester med. chirurg. Presse, 1902, Nr 36.
(21) C. IMPENS : Thèse de Bruxelles, 1901.
(22) A. HESSE : Therapie d. Gegenwart, Juni 1903.
(23) DESTRÉE : Bull. gén. de thérap., 1902, juin.
(24) DE BUCK : La Belgique méd., 1902, Nr 24.
(25) A. NUSCH : Münch. med. Wochenschrift, 1902, Nr 51.
(26) BUCHWALD : Schles. Aerzt. Corresp., 1902, Nr 29.
(27) SOLACOLU : Journal de Médic. intern., 1902, Nr 15.
(28) v. SCHROEDER : Arch. f. experin. Path. u. Pharmak., 1887, Bd. 22, p. 39.
(29) H. SCHULZ : EULENBURG's Enzyklop., III, Aufl. (Koffein, Theobromin).
(30) G. COHN : Berliner klin. Wochenschr., 1899, p. 888.
(31) CARBONELL Y SOLÉS : Aerztliche Zentral-Ztg., 1902, Nr 24.
(32) NOTHNAGEL und ROSSBACH : Handbuch d. Arzneimittell., 1894.
(33) A. LANGGAARD : Zentralblatt für mediz. Wiss., 1896, p. 315.
(34) M. ALBANESE : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. XXXV, p. 449
(35) E. ROST : Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1895, Bd. XXXVI, p. 56.
(36) W. COHNSTEIN : Berliner klin. Wochenschrift, 1893, p. 91.
(37) R. BELAN, klinisch-therap. Wochensch., 1903, Nr 7.
(38) R. BREUER : Münch. med. Wochensch., 1902, Nr 39—41.



Travail du Laboratoire de la Clinique médicale de l'Université de Gand et du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital civil.

Etude sur la Variole et la Vaccine.

II.

PAR LES DOCTEURS

H. DE WAELE
Assistant à l'Université
de Gand.

ET

E. SUGG
Directeur du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital civil.

Dans la première partie(1) de notre étude sur la variole et la vaccine nous avons établi la constance d'un streptocoque à propriétés spécifiques que, sans préjuger de son rôle dans l'étiologie de l'affection, nous avons pour la facilité de l'exposé, appelé *streptocoque variolo-vaccinal*.

En effet, la question de la valeur étiologique de cet organisme ne pourra être utilement discutée, qu'après qu'on aura réuni un ensemble laborieux de recherches dans chacun des différents domaines que l'on connaît déjà au vaste problème de l'immunité.

A l'heure actuelle la valeur étiologique primaire est, d'une façon générale, considérée comme assez peu probable, on se base sur des raisonnements d'analogies et de comparaisons avec la scarlatime et la clavelée, ainsi que sur nos connaissances, très imparfaites il est vrai, des streptocoques en général.

On s'accorde plus volontiers à attribuer au streptocoque, dans les

(1) 1re partie : voir ces Archives, vol. XII, 1903.

fièvres exanthématiques un rôle étiologique secondaire et ici encore les avis sont partagés, soit qu'on y voie une sur-infection banale mais aggravante, soit qu'on interprète la constance du streptocoque comme l'expression d'un satellitisme en quelque sorte obligé ou plus simplement presque inévitable à la faveur de phénomènes de symbiose.

Il ne peut s'agir simplement d'une sur-infection venant compliquer et aggraver l'affection, puisque nous avons pu démontrer dans notre premier travail qu'on trouve le streptocoque dans les cas relativement bénins, et surtout, que l'on voit apparaître dans le sérum des malades les propriétés agglutinantes spécifiques dans les cas les plus légers et même dans les cas de varioloïde.

La seconde interprétation a pour elle la spécificité des réactions que possède et que développe le streptocoque variolo-vaccinal et qui tend à en faire un type unique, défini. On pourrait admettre, il est vrai qu'il s'agisse de propriétés que tout streptocoque placé dans des conditions déterminées peut acquérir, mais il nous semble que les arguments en faveur de cette hypothèse font encore défaut. De plus les faits qui vont suivre, à propos du vaccin (Cf. Tabl. XIV-fin), montrent qu'au milieu des nombreux micro-coques contenus dans le vaccin, le streptocoque serait le seul à jouir de ces propriétés d'adaptation.

Il est donc du plus haut intérêt de poursuivre les différentes manifestations de la spécificité des réactions du streptocoque variolo-vaccinal. Nous réunirons dans cette seconde publication les données nouvelles que nous ont fournies nos recherches et nos expériences au point de vue de l'agglutination.

Un premier chapitre sera consacré à des recherches de contrôle faites au cours d'une épidémie de variole à Anvers.

Le second chapitre renferme les résultats comparatifs obtenus par la vaccination et par des injections de vaccin *(cow-pox)* ainsi que du streptocoque variolo-vaccinal chez le veau.

L'épidémie de variole qui a régné à Anvers en 1903 nous a fourni l'occasion d'expériences de contrôle.

Nous remercions pour leur obligeance empressée M. le Dr Thieren, chef du service, M. le Dr F. Sano, médecin-adjoint et M. Legros, interne du quartier des varioleux.

Disons tout de suite que les autopsies nous donnèrent les mêmes résultats que celles faites au cours de l'épidémie de Gand.

N°	AGE	ENTRÉE	VACCINÉ	MORT	STADE	AUTOPSIE faite après	AUTOPSIE Cultures
101	1 an 9 mois	1-IV-04	?	16-IV	début croûte	12 h.	sg cœur : *streptoc. pur*
104	48 ans	10-IV-04	—	16-IV	vésicule	3 »	sg veine bras : o
							liq. vés. : *streptoc. pur*
106	1 an 3 mois	22-IV-04	—	24-IV	bronchopneumonie	2 »	sg cœur : o
108	9 mois	24-IV-04	—	30-IV	vésicule	12 »	sg cœur : *streptoc. pur*
							liq. vés. : *streptoc. pur*

Abréviations : — = non vacciné ; o = pas de développement.

Le sérum sanguin de divers malades anversois a été essayé sous le rapport de ses propriétés agglutinantes (**109, 110, 111, 112, 113**) :

1° sur les souches de streptocoques varioleux recueillis à Anvers.

TABLEAU II.

Action du sérum sanguin des cas

sur les streptocoques	**109**		**110**		**111**		**112**	
	101	108	101	108	101	108	101	108
1 : 6	+++	++	++	+++	++	++	+++	+++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 25	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
1 : 50	++	++	++	++	+	+	++	++
1 : 100	+	+	++	+	+	+	+	+
1 : 200	—	—	+	—	+	+	+	+
1 : 400	—	—	+	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

2° sur des souches de streptocoques varioleux recueillis à Gand, sur des streptocoques vaccinaux et, en contraste, sur des streptocoques étrangers.

TABLEAU III.

Action du sérum sanguin des cas

sur les streptocoques	**110**			**112**		**113**		**110**	**112**		**113**	
	7	14	24	7	24	7	24	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse	Vacc. Brux. 2810	Vacc. Suisse
1 : 6	++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	++	+
1 : 12	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	++	++
1 : 25	++	++	++	+++	+++	++	+++	++	++	++	+	++
1 : 50	++	++	++	+++	+++	+	++	+	++	++	+	++
1 : 100	+	+	+	++	++	+	++	+	++	+	+	++
1 : 200	—	+	+	++	+	+	+	—	+	—	—	+
1 : 400	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Action du sérum sanguin des cas :

sur les streptocoques	110			112			113	
	Puerp. G.	C_3		Puerp. G.	C_3		Puerp. G.	C_3
1 : 6	+	—		+	+		+	+
1 : 12	—	—		—	+		+	—
1 : 25	—	—		—	—		—	—
1 : 50	—	—		—	—		—	—
1 : 100	—	—		—	—		—	—
1 ; 200	—	—		—	—		—	—
1 : 400	—	—		—	—		—	—
1 : 800	—	—		—	—		—	—
Contrôle	—	—		—	—		—	—

On voit donc que les streptocoques rétirés purs des cas anversois sont agglutinés d'une façon spécifique par le sérum des malades de l'épidémie d'Anvers, et que cette réaction spécifique s'étend aux souches varioleuses gantoises. Ces streptocoques sont donc identiques, au point de vue de leurs propriétés agglutinantes, à l'exclusion de tous les autres types de streptocoques.

D'autre part, le résultat des essais comparatifs d'agglutination indiqués ci-dessous, complète le démonstration de la parenté étroite qui lie les souches gantoises, anversoises et vaccinales du streptocoque variolo-vaccinal.

TABLEAU IV.

Action du sérum sanguin du veau 25, après vaccination :

sur les streptocoques	83	101	108	Vacc. Brux. 2810
1 : 6	++	++	++	+
1 : 12	++	++	++	+
1 : 25	+	++	++	++
1 : 50	+	++	++	+++
1 : 100	+	+	++	+++
1 : 200	—	—	+	++
1 : 400	—	—	—	++
1 : 800	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—

EXPÉRIENCES SUR LE VEAU.

Les expériences qui vont suivre ont pu être faites grâce à l'obligeance et à la générosité de M. le prof. HEYMANS. Qu'il veuille bien agréer ici le témoignage de toute notre gratitude.

Par des expériences préliminaires, nous avons déterminé que le sérum sanguin de veaux normaux n'agglutine généralement pas les streptocoques varioleux et vaccinaux.

TABLEAU V.

Action du sérum sanguin des veaux normaux :

	1		2		3		4	
sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50
1 : 6	—	++	—	+	—	++	—	+
1 : 12	—	++	—	++	—	++	—	++
1 : 25	—	+	—	+	—	+	—	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

	10		11		16		20	
sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	75	Vacc. Brux. 2810	75	Vacc. Brux. 2820	50	Vacc. Brux. 2810	50
1 : 6	+	—	—	—	+++	+++	+	++
1 : 12	—	—	—	—	++	++	++	+++
1 : 25	—	—	—	—	+	+	+	++
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

A) Action de l'injection de cultures en bouillon du streptocoque variolo-vaccinal.

L'injection intraveineuse d'une culture en bouillon de 2 jours du streptocoque vaccinal, à la dose de 10 — 20 c.c. développe l'apparition dans le sérum de l'animal de propriétés agglutinantes spécifiques, et ce, d'une façon précoce et rapide ; elle atteint déjà 1 : 200 trois jours après l'injection. La rapidité du développement de ces agglutinines est remarquable, elle est bien plus grande que dans le cas du bacille typhique injecté au lapin (Volk et De Waele : Wiener klin. Woch, 49-1902).

Elle s'accroit sans nouvelle injection au cours de la guérison de l'affection expérimentale, et aussitôt après, elle est généralement assez élevée.

TABLEAU VI.

Action du sérum du sang des veaux :

					Guérison			
	1 1er jour		1 3e jour		2 23e jour		4 17e jour	
sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 280	50	Vacc. Brnx. 2810	50
1 : 6	—	++	—	++	—	++	+	++
1 : 12	—	++	+	++	++	++	++	++
1 : 25	—	+	++	+++	++	+++	++	++
1 : 50	—	—	++	+++	++	+++	++	+++
1 : 100	—	—	+	++	+	+++	++	++
1 : 200	—	—	+	++	—	++	+	++
1 : 400	—	—	—	+	—	+	—	+
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

	3 1er jour		3 4e jour		3 20e jour Guérison		3 post.vacc.	
sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brnx. 2810	50
1 : 6	—	++	++	++	++	++	++	+++
1 : 12	—	++	++	++	+++	++	+++	+++
1 : 25	—	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
1 : 50	—	—	++	++	++	+++	+++	+++
1 : 100	—	—	—	+	++	++	++	++
1 : 200	—	—	—	—	+	++	+	++
1 : 400	—	—	—	—	—	+	—	++
1 : 800	—	—	—	—	—	+	—	++
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

Les animaux de la race bovine réagissent aux injections sous-cutanées et aux injections intraveineuses par des élévations thermiques assez notables, qui présentent d'ailleurs des différences individuelles.

Comme le sérum sanguin qui a servi aux expériences du tableau VII a été prélevé après des injections répétées, il n'est guère possible de dégager des courbes thermiques de ces animaux, une proportionnalité entre l'intensité de la réaction fébrile et la quantité d'agglutinine produite. Aussi ne voyons nous pas d'utilité à reproduire ici ces tableaux de température, qui trouveront leur place indiquée dans une publication ultérieure.

TABLEAU VII.

Action du sérum du sang des veaux :

sur le streptocoque	13 Vacc. Brux. 2810	13 50	14 Vacc. Brux. 2810	14 50	15 Vacc. Brux. 2810	15 50	17 Vacc. Brux. 2810	17 50	18 Vacc. Brux. 2810	18 50
1 : 6	++	++	++	++	+++	++	+++	++	++	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++		++
1 : 100	+++	+++	++	+++	++	+++	+	+++	—	+
1 : 200	++	+++	+	++	++	++	+	++	—	+
1 : 400	++	+++	+	++	+	++	—	+	+—	+
1 : 800	+	++	—	+	—	+	—	—	—	—
1 : 1600	—	+	—	+	—	+	—	—	—	—
1 : 3200	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B) Action de la vaccination.

La simple vaccination cutanée donne naissance dans le sérum à une propriété agglutinante énergique. Les exemples transcrits dans les tableaux VIII et IX sont empruntés 1° au veau 11 qui a séjourné pour contrôle dans l'étable pendant toute la durée des expériences d'inoculation de cultures, et qui a été vacciné, toujours comme contrôle, en même temps que les autres, 2° à des animaux vaccinés en vue de la récolte du sérum (vache 48).

TABLEAU VIII.

Action du sérum du sang des veaux vaccinés :

(recueilli 12 jours après la vaccination).

sur le streptocoque	10 Vacc. Brux. 2810	10 50	11 Vacc. Brux. 2810	11 50
1 : 6	++	+++	++	++
1 : 12	+++	+++	++	+++
1 : 25	+++	+++	+++	+++
1 : 50	++	+++	++	+++
1 : 100	+	++	+	++
1 : 200	+	++	—	++
1 : 400	—	+	—	++
1 : 800	—	—	—	+
Contrôle	—	—	—	—

On voit en même temps, par le tableau IX, que la propriété se maintient pendant au moins 45 jours. A la longue on observe généralement une diminution.

La vitesse avec laquelle se produit cette déperdition, soit dans l'animal, soit dans le sérum conservé, est très variable. Il y a là des différences individuelles assez grandes.

TABLEAU IX.

Action du sérum du sang de la vache 48 :

sur le streptocoque	15 j. apr. vacc. 60	80		45 j. apr. vacc. 60	80	31	50
1 : 6	+++	+++		+++	+++	+++	+++
1 : 12	+++	+++		+++	++	+++	++
1 : 25	++	++		++	++	++	++
1 : 50	+	+		+	+	+	+
1 : 100	+	+		+	+	+	+
1 : 200	—	+		—	—	—	—
1 : 400	—	—		—	—	—	—
1 : 800	—	—		—	—	—	—
Contrôle	—	—		—	—	—	—

L'intensité avec laquelle la vaccination cutanée provoque la formation d'agglutinines spécifiques se manifeste encore davantage par l'accroissement que subit la propriété agglutinante par le fait d'une vaccination de contrôle chez des veaux qui ont reçu une injection intraveineuse de culture en bouillon du streptocoque variolo-vaccinal (Cf. Tableau VI et X).

TABLEAU X.

Action du sérum du sang des veaux injectés et vaccinés ensuite :

sur le streptocoque	2 ante vacc. Vacc. Brux. 2810	50		2 post vacc. Vacc. Brux. 2810	50	3 a. v. Vacc. Brux. 2810	50		3 p. v. Vacc. Brux. 2810	50	4 a. v. Vacc. Brux. 2810	50		4 p. v. Vacc. Brux. 2810	50
1 : 6	—	++		+++	+++	++	++		++	+++	+	++		++	+++
1 : 12	++	++		+++	+++	+++	++		+++	+++	++	++		+++	+++
1 : 25	++	+++		++	+++	+++	+++		+++	+++	++	++		+++	+++
1 : 50	++	+++		++	+++	++	+++		+++	+++	++	+++		+++	+++
1 : 100	+	+++		++	+++	++	++		++	++	++	++		++	++
1 : 200	—	++		++	+++	+	++		+	++	+	++		++	++
1 : 400	—	+		+	++	—	+		+	++	—	+		+	+
1 : 800	—	—		—	+	—	+		—	++	—	—		+	—
Contrôle	—	—		—	—	—	—		—	—	—	—		—	—

Une injection sous-cutanée de vaccin (même en quantité élevée, p. ex. le veau 19 a reçu une dose pour 20 personnes) donne au contraire un taux d'agglutination moins élevé.

Il est intéressant de rapprocher ce fait de la constatation que nous signalerons ailleurs, que l'immunité est également de durée moindre quand elle a été conférée par une injection de vaccin par voie hypodermique.

Enfin une large vaccination de contrôle pratiquée dans ce cas 106 jours après l'injection, et qui évolue d'une façon abortive ou presque néga‘ive, paraît néanmoins avoir élevé un peu la valeur de la propriété agglutinante. (Cf. Tableau IV.)

TABLEAU XI.

Action du sérum du sang du veau :

	19		19 p. v.	
sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	Vacc. Brux. 2810	50
1 : 6	++	+++	++	+
1 : 12	+++	+++	+++	++
1 : 25	++	++	+++	+++
1 : 50	+	+	++	++
1 : 100	—	—	+	+
1 : 200	—	—	+	+
1 : 400	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

C) Cette réaction est spécifique pour le streptocoque varioleux, à l'exclusion de tous les autres.

Cette réaction agglutinante s'exerce vis-à-vis de tout le groupe des streptocoques variolo-vaccinaux, quelle que soit la souche ; il y a de légères différences individuelles d'après les animaux traités et d'après les souches. Il est intéressant de constater que la souche qui a servi aux injections n'est pas toujours celle qui est agglutinée au taux le plus élevé.

(L'astérisque indique les souches employées aux injections.)

TABLEAU XII.

Action du sérum du sang des veaux :

	13					14					15				
sur le streptocoque	Vacc. Brux. 2810	50	60 *	75	80	Vacc. Brux 2810	50	60 *	75	80	Vacc. Brux. 2810	50	60 *	75 *	80
1 : 6	++	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++	++	++	++	++
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	++	++	+
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+	+	++
1 : 100	+++	+++	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	+++	+	—	+
1 : 200	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	+	—	+
1 : 400	++	+++	+	—	++	+	++	++	+	++	+	++	—	—	+
1 : 800	+	++	—	—	+	—	+	++	—	—	—	+	—	—	—
1 : 1600	—	+				—	+				—	—			
1 : 3200	—	+				—	—				—	—			
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU XII (*suite*).

Action du sérum du sang des veaux :

sur le streptocoque	17				18				
	Vacc. Brux. 2810	50	60 *	75	Vacc. Brux. 2810	50	60	75	80
1 : 6	+++	++	+++	++	++	++	++	+++	+++
1 : 12	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	++
1 : 50	++	+++	+++	++	+	++	+++	+++	++
1 : 100	+	+++	++	+	—	+	+++	+++	+++
1 : 200	+	++	++	+	—	+	++	++	++
1 : 400	—	+	++	—	—	—	++	++	++
1 : 800	—	—	++	—	—	—	++	++	++
1 : 1600	—	—			—	—			
1 : 3200	—	—			—	—			
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Cette propriété agglutinante, provoquée par le streptocoque variolo-vaccinal n'a pas d'action vis-à-vis d'autres streptocoques (Cf. Tableau XII).

TABLEAU XII.

Action du sérum du sang des veaux 13 et 14 :

après des injections répétées de cultures du streptocoque variolo-vaccinal (Cf. Tabl. XII).

sur le streptocoque	13				14			
	Cs	Puerpérale Gand	Scarl. Moser XV	Pv	Cs	Puerpérale Gand	Scarl. Moser XV	Pv
1 : 6	++	+	+++	++	++	++	++	++
1 : 12	—	—	++	++	+	++	+++	+
1 : 25	—	—	—	+	+	—	+	+
1 : 50	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—	—	—

P. v. est un streptocoque tiré d'une dermatite observée chez une vache, et probablement donc un saprophite habituel de la peau de cet animal.

D) Action du sérum des animaux après des injections ou après la vaccination, sur les staphylocoques du vaccin.

Nous avons vu que d'une façon générale le sérum de veaux normaux n'a pas d'action agglutinante sur le streptocoqne variolo-vaccinal.

Vis-à-vis de certains staphylocoques tirés du vaccin ou d'autre origine, certains veaux présentent des propriétés d'agglutination, tandis que, d'autres veaux, moins nombreux, n'en manifestent pas.

Une vaccination n'augmente ou ne modifie pas cette réaction,

TABLEAU XIV.

Action du sérum du sang des veaux :

sur le staphylocoque	2 av. vacc. Staph. Vacc. Brux.	2 ap. vacc. Staph. Vacc. Brux.	3 av. vacc. Staph. Vacc. Brux.	3 ap. vacc. Staph. Vacc. Brux.
1 : 6	+	++	++	+++
1 : 12	++	++	+++	+++
1 : 25	—	+	+++	+++
1 : 50	—	—	+++	+++
1 : 100	—	—	++	++
1 : 200	—	—	++	+
1 : 400	—	—	+	—
1 : 800	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—

Le sérum de veaux chez lesquels une injection du streptocoque variolo-vaccinal, ou une simple vaccination a fait apparaitre des propriétés agglutinantes vis-à-vis du streptocoque spécial ne manifeste pas d'action analogue vis-à-vis des staphylocoques tirés du vaccin, ou étrangers à celui-ci (Cf. Tableau V et VIII).

TABLEAU XV.

Action du sérum du sang des

sur le staphylocoque	veaux vaccinés. 10 Staph. Vacc. Brux.	veaux vaccinés. 11 Staph. Vacc. Brux.	veaux injectés. 13 Staph. Vacc. Brux.	veaux injectés. 13 Staph. Ka	veaux injectés. 14 Staph. Vacc. Brux.	veaux injectés. 14 Staph. Ka
1 : 6	++	++	+++	+++	+++	+++
1 : 12	++	++	+++	+++	+++	++
1 : 25	+	+	++	++	++	++
1 : 50	—	—	+	+	—	+
1 : 100	—	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—	—
1 : 400	—	—	—	—	—	—
1 : 800	—	—	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Réciproquement, si l'on injecte à un veau une culture de staphylocoque tiré du vaccin, on observe, comme il fallait s'y attendre, le développement d'agglutinines agissant sur le staphylocoque employé, mais on n'observe pas d'action analogue ou parallèle vis-à-vis du streptocoque variolo-vaccinal.

TABLEAU XVI.

Action du sérum du sang du veau 16 :

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.	Streptoc. Vacc. Brux. 2810	Strept. du cas 50
1 : 6	+++	+++	++
1 : 12	+++	++	+
1 : 25	+++	+	+
1 : 50	+	–	–
1 : 100	+	–	–
1 : 200	+	–	–
1 : 400	–	–	–
1 : 800	–	–	–
Contrôle	–	–	–

D'ailleurs les staphylocoques tirés des divers vaccins, ou encore les divers staphylocoques cultivés d'un même vaccin ne présentent pas, au point de vue de l'agglutination, cette unicité que nous avons démontrée pour les streptocoques (Cf. notre premier travail).

Une immunisation avec un type de staphylocoque du vaccin ne correspond pas à d'autres souches retirées du même vaccin ou d'autres vaccins.

TABLEAU XVII.

Action du sérum du sang des veaux :

15

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.	Staphyl. aureus Vacc. Brux.	Staphyl. albus Vacc. Brux.	Staphyl. Ka	Staphyl. B. C.	Staphyl. S. B.
1 : 6	+++	++	+++	+++	++	+++
1 : 12	+++	++	++	+++	+	+++
1 : 25	++	+	+	+	+	++
1 : 50	+	+	–	+	–	++
1 : 100	+	–	–	–	–	++
1 : 200	+	–	–	–	–	++
1 : 400	–	–	–	–	–	+
1 : 800	–	–	–	–	–	–
Contrôle	–	–	–	–	–	–

16

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.	Staphyl. aureus Vacc. Brux.	Staphyl. albus Vacc. Brux.	Staphyl. Vacc. Brux. veau 7	Staphyl. Ka	Staphyl. B. C.	Staphyl. S. B.	Staphyl. [illegible]
1 : 6	+++	++	++	+++	+++	++	+++	–
1 : 12	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	–
1 : 25	+++	+++	+++	+++	–	++	+++	–
1 : 50	+	+++	++	+	–	+	++	–
1 : 100	+	+++	+	+	–	–	+	–
1 : 200	+	+++	–	–	–	–	–	–
1 : 400	–	++	–	–	–	–	–	–
1 : 800	–	++	–	–	–	–	–	–
Contrôle	–	–	–	–	–	–	–	–

NOTE. — Ra., B. C., S. B. désignent des staphylocoques retirés respectivement d'une septicémie, d'une arthrite et d'une ostéomyélite.

Le veau 15 qui a reçu à la fois des injections d'un staphylocoque du vaccin et du streptocoque variolo-vaccinal présente des réactions d'agglutination vis-à-vis de tout le groupe du streptocoque variolo-vaccinal, mais pour le staphylocoque, on ne trouve la réaction augmentée que vis-à-vis de la *seule* souche employée.

TABLEAU XVIII.

Action du sérum du sang du veau 15.

sur le	Staphyl. Vacc. Brux.	Strept. du cas 50	Strept. du cas 60	Strept. du cas 75	Strept. du cas 80	Strept. Vacc. Brux. 2810
1 : 6	+++	++	++	++	++	+++
1 : 12	+++	+++	++	++	+	+++
1 : 25	++	+++	++	++	++	+++
1 : 50	+	+++	+	+	++	+++
1 : 100	+	+++	+	—	+	++
1 : 200	+	++	+	—	+	++
1 . 400	—	++	—	—	+	+
1 : 800	—	+	—	—	—	—
Contrôle	—	—	—	—	—	—

Conclusions.

I. Les autopsies de varioleux faites au cours d'une épidémie dans une autre localité donnèrent les mêmes résultats que celles qui font l'objet de notre premier travail. A tous les stades on retire du sang et des vésicules un streptocoque à l'état pur.

II. Le sérum des malades de cette nouvelle épidémie agglutine d'une *façon spécifique* les streptocoques recueillis à cette épidémie, ceux obtenus à la première épidémie et les streptocoques tirés des divers vaccins.

III. Le sérum des veaux vaccinés agglutine d'une façon spécifique également les souches prises à ces trois origines, complétant ainsi la démonstration de la parenté étroite qui les lie. Le streptocoque variolo-vaccinal constitue donc un type unique, défini.

IV. L'injection de cultures en bouillon d'un streptocoque variolo-vaccinal au veau, provoque la formation d'agglutinines *spécifiques pour tout le groupe* des streptocoques variolo-vaccinaux.

V. La vaccination produit la même réaction, mais plus intense.

VI. Cette réaction est spécifique pour le streptocoque variolo-vaccinal, à l'exclusion de tous les autres.

VII. La vaccination ne produit pas la formation d'agglutinines vis-à-vis des staphylocoques tirés du vaccin.

VIII. Des injections de staphylocoques tirés du vaccin, faites au veau, donnent des agglutinines, mais qui n'agissent que sur la seule souche employée.

IX. Enfin, les staphylocoques tirés des divers vaccins ou d'un même vaccin ne présentent pas au point de vue de l'agglutination, cette unicité que nous avons démontrée pour le streptocoque variolo-vaccinal.

Gand, 1 Septembre 1904.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.

Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium

PAR

LE Dr L. DE BUSSCHER.

Après avoir exposé les résultats négatifs de leurs essais de désintoxication du chlorhydrate de morphine au moyen du permanganate de potassium par voie hypodermique chez le lapin et le chien, Heymans et Van de Calseyde(1) écrivaient : « Son administration (du $KMnO_4$) à l'intérieur ne méritera réellement la préférence sur les vomitifs et la pompe stomacale que si l'on démontre que, même en milieu stomacal, le permanganate réagit sur la morphine, et lui enlève sa toxicité ».

C'est donc à l'effet de continuer les expériences de ces auteurs, en recherchant la valeur antidotique du permanganate vis-à-vis de la morphine, administrés tous deux par voie gastrique, que furent entrepris, sous la direction du professeur Heymans et la nôtre, par les docteurs Rob. Schinkel et Gr. Verheyen, les essais exposés dans ce mémoire.

Comme les résultats en furent, pour une grande part, négatifs, nous n'avions pas estimé urgent, jusqu'ici, de les livrer à la publicité. Mais des panégyriques, assez récents et peu mérités, où Foderá(2) et

(1) J. F. Heymans et A. Van de Calseyde : *Sur la prétendue désintoxication du cyanure de potassium par la morphine, et de la morphine par le permanganate de potassium.* Ces Archives, vol. IX, p. 93, 104 et 105.

(2) F. A. Fodera : *Funzione antidotica del permanganato di potassio.* Archivio di Farmacologia e Terapeutica. Vol. XI, fasc. 7, Juglio 1903, p. 239 à 280.

Moor[1] célèbrent à nouveau la valeur antidotique du permanganate vis-à-vis de la morphine, nous ont incité à tirer du relatif oubli qui les réléguait au fond d'un tiroir ces protocoles moins affirmatifs.

Foderá s'est appliqué, chez le chien surtout, à annihiler par le permanganate l'action de la morphine administrée per os à doses simplement toxiques; chez le lapin, il a employé des doses plus fortes, mortelles souvent, du poison et de l'antidote qu'il préconise, et ce par diverses voies, variées en sens divers; les dernières recherches de Moor sont d'ordre surtout chimique, l'auteur les accompagne de quelques cas cliniques. Nous reviendrons d'ailleurs à leurs expériences et conclusions après avoir exposé les essais de Schinckel et Verheyen.

Pour eux, la question à résoudre se posait comme suit : des animaux ayant reçu par voie gastrique une dose mortelle de morphine, peuvent-ils être sauvés par l'ingestion subséquente d'une dose non mortelle de permanganate de potassium?

Il fallait donc, au préalable, déterminer la dose mortelle, per os, de morphine d'une part, et de permanganate d'autre part.

Les expériences furent instituées sur des lapins et des chiens.

A) Expériences sur le lapin.

1° *Détermination de la dose mortelle de morphine par voie stomacale.*

Le sel de morphine utilisé dans ces expériences fut le chlorhydrate, en solution à 4 % dans l'eau distillée.

Pour les conditions où se trouvaient les animaux mis en expérience, et la technique, (sondage), nous renvoyons à nos recherches sur la désintoxication de l'arsenic[2].

Nous n'avons pas rencontré, dans la littérature médicale récente, de données suffisamment précises concernant la toxicité des sels de morphine par voie gastrique chez les diverses espèces animales.

Le tableau I, qui résume les expériences instituées à ce sujet chez le lapin, nous apprend que, chez cet animal, il faut atteindre par cette voie une dose de 0,50 gr. par kilogr. au moins, pour voir apparaître des manifestations toxiques; on doit administrer un gramme, ou à peu près, pour produire une narcose vraie, voire des manifestations convulsives. La mort n'est survenue qu'à partir de la dose de 0,70 gr. par kilogr., et, de

(1) Moor : *Ueber die Behandlung der akuten Opium- und Morphiumvergiftungen mit Kalium permanganat.* Therap. Monatsh. Nov. 1903, p. 562—568.

(2) L. De Busscher : *L'antidote de l'arsenic, etc.* Ces Arch., vol. X, p. 416—417.



cette quantité jusqu'à 1 gr. par kilogr., ne s'est produite que 4 fois sur 9 expériences; elle devient la règle, enfin, à et au-dessus de cette dernière dose (6 fois sur 8).

TABLEAU I. — *Toxicité du chlorhydrate de morphine par voie stomacale chez le lapin.*

N°	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os (Solution à 4 %) totale en gr.	par kilogr. en gr.	Résultat Survie — Mort +	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
1	30-VIII-01	1500	0,30	0,20	—	2 jours	Pas d'intoxication.
2	id.	1618	0,48	0,30	—	2 »	Id.
3	31-VIII-01	1148	0,459	0,40	—	3 »	Id.
4	id.	1653	0,826	0,50	—	2 »	Somnolence (abaissement de température rectale).
5	11-XI-02	1900	0,948	0,50	—	39 »	Pas de symptômes d'intoxication, sauf un peu d'affaissement le 2e jour; poids, le 27e jour : 1980 gr.
6	31-VIII-01	787	0 472	0,60	—	3 »	Somnolence; anorexie; semble rétabli après 24 h.
7	11-XI-02	1492	1,00	0,70	—	39 »	Après 1/2 heure, somnolence, surtout accusée le 2e jour; poids, le 27e jour : 1660 gr.
8	31-VIII-01	1025	0,717	0,70	+	1 1/2 jour	Somnolence; trouvé mort le lendemain.
9	2-XII-02	1650	1,28	0,77	—	18 jours	Id., poids, le 14e jour : 1560 gr.
10	18-XI-02	1400	1,12	0,80	—	32 »	Id., » 20e jour : 1410 gr.
11	2-XII-02	1970	1,56	0,80	—	18 »	Id., » 14e jour : 1770 gr.
12	2-IX-01	1134	0,90	0,80	+	1 jour	Somnolence.
13	3-IX-01	1260	1,132	0,90	—	3 jours	Id. affaissement; semble rétabli après 2 jours.
14	26-IX-01	1820	1,638	0,90	+	3 à 4 jours	Somnolence id. . —
15	25-XI-02	1675	1,6	0,95	+	40 minutes	Narcose, convulsions; à l'autopsie, hémorrhagies sous-muqueuses de l'estomac, et congestion de la muqueuse intestinale.
16	16-XII-02	1850	1,84	1,00	—	28 jours	Affaissement, puis narcose; poids, le 28e jour: 2160 gr.
17	27-IX-01	1460	1,44	1,00	+	24 heures	Somnolence, affaissement, coma.
18	12-IX-01	2190	2,190	1,00	+	< 18 heures	Id.
19	30-IX-01	1675	1,672	1,00	+	< 18 »	Id., trouvé mort le lendemain.
20	7-IX-01	2091	2,080	1,00	+	1 1/2 heure	Somnolence, convulsions.
21	14-IX-01	1822	2,004	1,10	+	< 18 heures	Agitation, puis narcose; trouvé mort le lendemain.
22	13-I-03	2030	2,44	1,20	—	25 jours	Somnolence, puis narcose; anorexie pendant 2 jours; poids le 25e jour: 1900 gr.
23	15-I-03	1630	2,12	1,30	—	< 2 »	Narcose après 50 min.; affaissement et anorexie pendant 36 à 48 heures et mort; poids : 1325 gr. A l'autopsie, mêmes lésions que 15, encore plus accusées.

Pour la toxicité par voie hypodermique chez le lapin, JOFFROY et SERVAUX (1) donnent la dose de 0,32 gr. par kilogr. HEYMANS et VAN DE

(1) JOFFROY et SERVAUX : Arch. de Méd. expér., X, 1898, n° 4, p. 425; Virchow's Jahresb., 1898, I, p. 394; Ref. KUNKEL, Handbuch der Toxicologie, Jena, 1901, t. II, p. 802.



Calseyde (1) la fixent entre 0,15 et 0,20 gr. par kilogr. Si l'on compare ces derniers chiffres à ceux des expériences que groupe notre tableau I, la toxicité de la morphine serait, chez le lapin, environ 5 fois moindre par voie stomacale que par voie sous-cutanée.

Les animaux 15 et 23 surtout, ont présenté, à l'autopsie, des hémorrhagies sous-muqueuses de l'estomac et de la congestion de la muqueuse intestinale; ces lésions, signalées par Joffroy et Servaux (loc. cit.) pour la voie hypodermique, sont plus accusées et plus fréquentes chez le chien.

2° *Détermination de la dose mortelle de permanganate de potassium par voie stomacale.*

La technique était en tous points la même que dans les précédents essais. Nous n'avons pas trouvé davantage, dans la littérature, de renseignements précis au sujet de la toxicité du $KMnO_4$ per os chez les animaux de laboratoire. Schreiber (Centralbl. f. inn. Med., 11 juin 1898) préconise l'emploi du $NaMnO_4$ de préférence au $KMnO_4$; il indique la dose de 2,75 grains (environ 18 centigr.) comme mortelle pour un lapin adulte, de poids moyen.

Comme symptômes d'intoxication, d'une façon générale, peu de temps après l'ingestion du $KMnO_4$, tous ces animaux ont présenté une accélération respiratoire et une dilatation des vaisseaux des oreilles, réflexes consécutifs, sans doute, à l'irritation de la muqueuse gastrique. Celle-ci s'est trahie aussi, dans quelques cas, par de l'agitation.

TABLEAU II. — *Toxicité du permanganate de potassium par voie stomacale chez le lapin.*

No	Date de l'expérience	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os		Solution à	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kilogr. en gr.				
1	5-IX-01	1790	0,179	0,1	4 %	—	7 jours	Poids, le 7e jour : 1630 gr.
2	id.	2422	0,484	0,2	4 ‰	—	id.	Id. 2033 gr.
3	7-IX-01	2000	0,4	0,2	dissouts dans 50 c.c. H_2O	—	5 jours	Diarrhée le 2d jour; poids, le 5e : 1910 gr.
4	id.	1500	0,6	0,4	id.	—	id.	Id., id. 954 gr.
5	28-IX-01	2000	1,0	0,5	id.	—	2 jours	Diarrhée le lendemain.
6	9-IX-01	2130	1,27	0,6	id.	+	24 heures	Id. après 1 heure. poids : 1950 gr. A l'autopsie, estomac couvert d'escharres.
7	17-XI-02	1924	1,16	0,6	4 %	+	24 à 36 h.	Escharres de l'estomac. Poids : 1720 gr.
8	30-IX-01	1883	1,318	0,7	dissouts dans 50 c.c. H_2O	+	36 à 48 h.	Diarrhée le lendem. Escharres de l'estom.

(1) Loc. cit., p. 94.

Il résulte du tableau II que, à la suite de l'administration per os de permanganate de K, des troubles gastro-intestinaux accusés peuvent se produire à partir de la dose de 0,2 gr. par kilogr. La mort survient à bref délai après l'ingestion de 0,6 gr. par kilogr., et plus. L'autopsie révèle, dans ces cas, des lésions graves de l'estomac et de l'intestin, — allant depuis la congestion accusée jusqu'à l'escharre étendue et profonde, — résultats de l'action caustique locale du permanganate.

3° *Chlorhydrate de morphine et* $KMnO_4$ *successivement administrés par voie stomacale.*

Nous savons que le permanganate transforme la morphine in vitro en oxydimorphine dans certaines conditions (voir SCHMIDT : Pharmaceutische Chemie, F. VIEWEG's Verlag, Braunschweig, 1896, t. II, p. 1372, 1373) ; mais pour que le $KMnO_4$ agisse comme antidote en cas d'empoisonnement per os par la morphine, il faut que cette dernière reste dans l'estomac jusqu'à l'arrivée du $KMnO_4$, et en second lieu que le permanganate puisse rendre inoffensive la morphine in stomaco comme in vitro, ce qui est la question à résoudre expérimentalement.

THORNTON et HOLDER (1) disent que l'essai fait dans l'éprouvette démontre qu'il faut pour le moins deux grains de $KMnO_4$ pour neutraliser un grain de morphine. Cette proportion a servi de base aux expériences de ces auteurs.

FODERÁ écrit (p. 243) : « Pour oxyder complètement, dans les conditions ordinaires de milieu et de température, une quantité donnée d'un sel de morphine (et il est à noter, une fois pour toutes, que les sels des alcaloïdes s'oxydent plus difficilement que leurs bases respectives) il faut une dose de permanganate assez supérieure à celle du sel de morphine. La dose correspondante de $KMnO_4$ devient plus petite si l'on opère à froid, ou en milieu acide. »

MOOR, enfin (loc. cit.), indique que 1 gr. de $KMnO_4$ oxyde environ 1 gr. de sulfate de morphine. (Il ajoute que la même quantité de permanganate, combinée à l'albumine pour former ce qu'il appelle le « Manganoxyprot », oxyde deux ou trois fois autant de morphine, voire plus.)

On voit que l'accord est loin d'être parfait entre ces expérimentateurs. Dans les essais suivants, chez le chien comme chez le lapin, on a donné aux animaux, simplement, une dose mortelle de morphine et une dose non

(1) THORNTON et HOLDER : *Ueber den Werth des Kal. hypermang. als Antidot bei Morphiumvergiftung.* Therapeutic Gazette, janv. 1898.



mortelle de $KMnO_4$. Malgré cela, nombre de ces animaux ont présenté des escharres de l'estomac, alors même que l'administration du $KMnO_4$ suivait celle de la morphine à cinq minutes de distance. La morphine était-elle en grande partie passée dans l'intestin après ce laps de temps déjà? Quoiqu'il en soit, la dose de $KMnO_4$ administrée dans ces essais devait, si ce produit possède quelque activité antidotique, détruire une partie de la morphine infusée, et amener ainsi une intoxication plus lente au moins, se traduisant par une augmentation de la durée de survie. On verra par la suite que c'est, en effet, ce qui s'est produit plus d'une fois.

Les substances ont été infusées en deux sondages consécutifs, aux intervalles indiqués dans la colonne ad hoc du tableau III.

Il résulte de celui-ci que si, après administration de la dose — d'habitude mortelle en peu d'heures — de 1 gr. de chlorhydrate de morphine par kilogr. de lapin, on infuse à celui-ci, à des intervalles variant entre cinq minutes et 3 h. 15′ une dose non mortelle de $KMnO_4$ (0,4 gr. par kilogr.), l'intoxication est atténuée (2 cas sur 5, expér. 1 et 3), peu modifiée (1 cas sur 5, expér. 2), retardée (1 cas sur 5, expér. 4), ou nulle (1 cas sur 5, expér. 5); en outre, dans les limites de la durée d'observation (2 à 6 jours) la terminaison fatale ne se produit pas.

Si l'on conserve les mêmes doses de morphine et de permanganate, et porte l'intervalle entre l'infusion du poison et de l'antidote supposé à 3 1/2, 4, 5 et 6 heures, la mort se produit dans tous les cas. Par le maintien de la dose de morphine, et la diminution, d'autre part, à la fois de l'intervalle et de la dose d'antidote, une survie sur deux a été obtenue et observée pendant trois jours (expér. 12).

Enfin, si l'on augmente à la fois la dose de morphine (1,25 à 3 gr. par kilogr.) et de $KMnO_4$ (0,5 à 1,2 gr. par kilogr.), tout en séparant les deux infusions par un petit nombre de minutes, variant dans des limites restreintes (5 à 26 minutes) la mort prompte est la règle (7 cas sur 9). Les survies observées pendant 5 et 3 jours dans les expériences 16 et 19 nous semblent pouvoir être qualifiées à bon droit d'exceptionnelles; une observation un peu plus longue aurait certainement permis d'enregistrer la terminaison létale.

Chez la plupart de ces animaux on a observé, d'abord, à des degrés divers, — surtout quand l'ingestion du $KMnO_4$ suivait de près celle de la morphine, — de l'accélération respiratoire et de la congestion des vaisseaux auriculaires, comme après l'ingestion de $KMnO_4$ seul, signes qui faisaient place à du ralentissement respiratoire, et aux symptômes successifs de

l'intoxication morphinique, au fur et à mesure que s'accusait celle-ci. Les principaux phénomènes remarqués se trouvent consignés dans la colonne des observations. Quand l'administration de la morphine précédait de

TABLEAU III. — *Chlorhydrate de morphine et permanganate de potassium, successivement administrés par voie stomacale chez le lapin.*

N°	Date de l'expérience (1901)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os		Intervalle entre les deux expériences	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os		Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kgr. en gr.		totale en gr.	par kgr. en gr.			
1	10-IX	1645	1,64	1,00	5'	0,65	0,4	—	3 jours	25 min. après, léger affaissement; pas de narcose. Poids, le 3ᵉ jour : 1493 gr.
2	11-IX	1647	1,644	1,00	30'	0,658	0,4	—	6 »	3/4 d'heure après, affaissement; puis narcose. Poids le 5ᵉ jour : 1324 gr.
3	11-IX	1980	1,98	1,00	45'	0,792	0,4	—	6 »	1/2 heure après, léger affaissement; pas de narcose. Poids, le 5ᵉ jour : 1760 gr.
4	26-IX	1930	1,93	1,00	1 h. 30'	0,572	0,4	—	2 »	2 h. après, affaissement, narcose.
5	27-IX	1648	1,648	1,00	3 h. 15'	0,659	0,4	—	2 »	Aucun phénomène d'intoxication.
6	2-X	1817	1,817	1,00	3 h. 30'	0,726	0,4	+	< 44 h.	Après 3 h. 22 min., léger affaissement; 50 min. après, affaissement profond, narcose.
7	30-IX	1154	1,154	1,00	4 h.	0,461	0,4	+	< 20 h.	Trouvé en narcose après 3 h.; cet état a persisté. A l'autopsie, escharres de l'estomac.
8	1-X	1750	1,75	1,00	4 h.	0,700	0,4	+	< 20 h.	Trouvé en narcose 3 1/2 h. après; cet état a persisté. A l'autopsie, rares escharres de l'estomac.
9	27-IX	1912	1,912	1,00	5 h.	0,764	0,4	+	< 67 h.	Aucun phénomène spécial. A l'autopsie, rares escharres de l'estomac.
10	28-IX	1835	1,832	1,00	6 h.	0,734	0,4	+	< 20 h.	Affaissement. Autopsie : l'estomac présente quelques escharres.
11	3-IX	1348	1,348	1,00	30'	0,269	0,2	+	< 20 h.	Narcose, convulsions.
12	3-X	1470	1,470	1,00	30'	0,220	0,15	—	3 jours	Narcose légère; presque normal le lendemain. Poids : 4-X, 1482 gr.; 5-X, 1130 gr.
13	3-X	1478	1,85	1,25	5'	0,591	0,4	+	< 20 h.	28 min. après, narcose; trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, estomac couvert d'escharres.
14	1-X	1950	2,925	1,50	5'	0,780	0,4	+	< 12 h.	Narcose, convulsions; trouvé mort le lendemain. Escharres de l'estomac.
15	11-IX	1715	2,57	1,50	12'	1,029	0,6	+	< 14 h.	Agitation, puis, 45 min. après, affaissement; trouvé mort le lendemain.
16	26-IX	2005	3,07	1,50	16'	1,20	0,6	—	5 jours	Après 30 min., affaissement, persistant 1 1/2 jour : le 3ᵉ jour l'animal semble rétabli; poids, le 5ᵉ jour : 1718 gr.
17	30-IX	1562	2,34	1,50	26'	0,624	0,4	+	< 14 h.	18 min. après, narcose; convulsions après 3 h. trouvé mort le lendemain.
18	2-X	2020	3,03	1,50	5'	1,01	0,5	+	< 16 h.	Narcose, convulsions; trouvé mort le lendemain.
19	12-IX	1940	3,88	2,0	5'	1,55	0,8	—	3 jours	Narcose.
20	1-X	1557	3,114	2,0	5'	0,622	0,4	+	< 16 h.	30 min. après, narcose; trouvé mort le lendemain.
21	27-IX	1130	3,39	3,0	5'	1,356	1,2	+	< 1/2 h.	Narcose, convulsions.

longtemps celle du permanganate, tout réflexe (agitation) susceptible de résulter de l'ingestion de ce dernier se trouvait le plus souvent, cela va de soi, masqué par la narcose.

En résumé, les expériences de ce tableau permettent de conclure que, chez le lapin, après ingestion d'une dose en général mortelle de morphine,

et administration consécutive d'une quantité non létale de $KMnO_4$, il y a diminution des symptômes d'intoxication, augmentation de la durée de survie, peut-être survie définitive possible, même quand l'intervalle entre les deux administrations est portée jusqu'au delà de trois heures.

B) Expériences sur le chien.

Dans toutes les expériences pratiquées sur le chien, il a fallu morphiniser au préalable les animaux par voie hypodermique, afin d'éviter le vomissement qui se produit toujours, chez eux, après administration d'un liquide ou d'une solution par sondage. Nous avons exposé en détail cette technique — et les raisons qui rendent indispensable d'agir ainsi si l'on veut obtenir des résultats exacts — à propos de nos recherches sur l'arsenic et son — jusqu'alors classique — antidote(1). Nous nous permettrons d'y renvoyer aussi.

La dose utilisée dans les essais qui suivent a été de 0,005 gr. par kilogr., (sauf dans les deux derniers essais du tableau VI). Comme les trois séries d'expériences que nous allons étudier ont été pratiquées dans les mêmes conditions, les résultats en sont bien comparables entre eux; aussi bien, cette technique n'était-elle point susceptible d'empêcher l'action antidotique éventuelle du permanganate de se manifester.

1° *Détermination de la dose mortelle de morphine par voie stomacale.*

Le même sel, à la même dilution que dans nos recherches sur le lapin, a été administré par sondage chez le chien d'abord morphinisé par voie sous-cutanée.

L'examen du tableau IV nous permet de constater qu'il faut atteindre — même dépasser — la dose de 0,2 gr. par kilogr. de morphine per os, chez le chien, pour déterminer une intoxication aiguë certaine, avec mort endéans les 48 heures (une exception, expér. 16).

Le chien serait donc cinq fois plus sensible environ que le lapin à l'action de la morphine per os.

Pour la toxicité par voie hypodermique, la plupart des auteurs donnent 0,1 à 0,12 gr. par kilogr. comme dose mortelle. Thornton et Holder indiquent, par voie hypodermique, 0,60 à 0,70 gr. par kilogr. de chien, comme dose très rapidement mortelle; dans leurs expériences, ils ont porté cette dose à 0,75 gr. par kilogr.; la mort survint alors habituellement en 2 à 3 heures.

---

(1) L. De Busscher : *L'antidote de l'arsenic, etc.* Ces Archives, vol. X, pp. 437-438.



D'après Joffroy et Servaux (loc. cit.) la dose létale serait de 0,21 gr., donc sensiblement pareille pour la voie sous-cutanée à celle que nous indique le tableau IV pour la voie gastrique (intoxication aiguë). Des essais, pratiqués avec du chlorhydrate de morphine Merck, ont donné,

TABLEAU IV. — *Toxicité du chlorhydrate de morphine par voie stomacale chez le chien.*

Chiens morphinisés hypodermiquement : 0,005 gr. par kilogr.

N°	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os (Solution à 4 %) totale en gr.	par kilogr. en gr.	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
1	8-XI	3700	0,16	0,043	+	55 jours	Pas de symptômes d'intoxication plus accusés après l'infusion per os qu'après l'injection hypodermique. Poids + 2546 gr.
2	8-XI	5300	0,32	0,06	+	54 »	Chancelle ; tendance au sommeil. Poids, le 30e jour : 4740 gr., le 54e jour : 3850 gr.
3	20-XI	5800	0,45	0,077	+	20 »	Légèrement affaissé ; réagit, écoute et regarde. Poids, le 18e jour : 3670 gr.
4	8-XI	5400	0,42	0,08	+	8 1/2 jours	Affaissement, sans narcose. Poids, le 6e jour : 4900 gr.
5	27-XI	3200	0,26	0,08	+	51 heures	Id., id.
6	20-XI	5000	0,40	0,08	+	24 »	(Pneumonie par sondage défectueux.)
7	27-XI	4000	0,36	0,09	+	21-23 »	Gastro-entérite hémorrhagique à l'autopsie ; (animal vieux, maigre, dans de mauvaises conditions de résistance).
8	16-VII	3950	0,4	> 0,1	+	16 jours	Narcose. Poids, le 7e jour : 3500 gr.
9	16-VII	3700	0,38	> 0,1	+	21 »	Id., moins profonde. Poids, le 7e jour : 3000 gr.
10	7-III	5700	0,58	> 0,1	+	25 »	Narcose. Poids, le 7e jour : 4748 gr.
11	25-IV	3300	0,33	0,1	+	18 »	Salivation abondante, chancelle ; phénomènes d'intoxication peu accusés. Poids + 2222 gr. (Gastro-entérite hémorrhagique accusée à l'autopsie.)
12	16-VII	3000	0,46	> 0,15	+	10 »	Narcose. Poids, le 7e jour : 2800 gr.
13	3-III	2900	0,44	0,15	+	19 à 22 heures	Narcose (à l'autopsie, congestion accusée de l'estomac et des intestins).
14	26-II	3220	0,56	0,175	+	15 1/2 »	Narcose, convulsions.
15	23-VII	3500	0,72	> 0,2	+	46 1/2 »	Narcose.
16	31-I	6380	1,28	0,2	+	25 jours	Id. Poids, le 8e jour : 5910 gr. ; le 24e jour : 4070 gr., (à l'autopsie, gastro-entérite hémorrhagique).
17	19-II	2120	0,53	0,25	+	40 heures	Narcose légère, seulement pendant les premières heures. (Lésions de gastro-entérite hémorrhagique à l'autopsie.)
18	23-I	3900	1,2	0,31	+	< 36 »	Narcose. Poids : 3370 gr. (Congestion accusée du tractus digestif à l'autopsie.)
19	22-I	5050	2,02	0,4	+	< 12 »	Narcose, trouvé mort le lendemain. Poids : 5051 gr., (idem).
20	18-I	6700	3,35	0,5	+	16 à 36 »	Id., id. id. 6370 gr.

comme doses mortelles, par voie hypodermique toujours, chez le chien 0,15 ‰, chez le lapin 0,4 ‰ (Heymans).

Au point de vue de la variabilité de la toxicité d'après les individus, on observe qu'une dose de 0,15 gr. environ par kilogr. peut amener une intoxication aiguë dans un cas (expér. 13), subaiguë dans un autre (expér. 12) ; une dose de 0,08 gr. une mort assez rapide (expér. 5), une

autre plus éloignée (expér. 4). (Les animaux 6 et 7 ont présenté des conditions spéciales, mentionnées dans la colonne des observations.)

Comme les chiens utilisés dans ces expériences ont pu être gardés en observation longtemps, nous sommes parvenus à réunir des données concernant la toxicité chronique, — ou absolue; en effet, le tableau IV montre aussi qu'il suffit de doses de quelques centigr. par kilogr. d'animal (0,04 à 0,08) pour amener la mort, à longue échéance parfois, mais d'une manière fatale. Si la littérature médicale renferme des données nombreuses au sujet de la toxicité aiguë par voie hypodermique, nous ne sachions pas qu'elle contienne des renseignements semblables sur la toxicité subaiguë et chronique chez le chien, surtout par voie gastrique. En effet, nous n'avons pu rencontrer d'indication à ce sujet.

D'autre part, si l'on envisage les symptômes d'intoxication, on remarque qu'il faut atteindre une dose de 0,1 gr. par kilogr. pour obtenir une narcose véritable; celle-ci est en général constante à ce chiffre et au-dessus. Après infusion de doses moindres, les signes de l'action morphinique s'accusent assez régulièrement à mesure que la dose s'élève. La dose de 1/2 centigr. par kilogr. (voie hypodermique), si elle suffit pour empêcher le vomissement dans la grande majorité des cas, ne détermine pas le plus souvent une narcose réelle chez le chien. En tous cas, l'administration subséquente per os de doses de 0,04 à 0,1 gr. par kilogr. n'accentue pas la narcose, ou bien parce que la morphine ainsi donnée est absorbée trop lentement ou bien, éventuellement, parce qu'elle est retenue dans le foie.

A l'autopsie, plusieurs animaux ont présenté de la congestion, des hémorrhagies ponctuées de la muqueuse stomacale et intestinale, et même de véritables hémorrhagies de ces organes (sang encore liquide, rouge ou brun, plus ou moins modifié, caillots). Ceci tend à confirmer les observations plus haut citées de Joffroy et Servaux pour la voie hypodermique.

Encore une fois, nous avons insisté quelque peu sur ces données de la toxicité de la morphine par voie stomacale chez le lapin et le chien parce qu'elles ont, croyons-nous, l'intérêt de l'inédit.

2° *Détermination de la dose mortelle de* $KMnO_4$ *par voie stomacale.*

Le produit fut, toujours après morphinisation préalable, administré par sondage, le plus souvent en solution à 4 %.

Si le chien est environ 5 fois plus sensible que le lapin à l'action de la morphine, l'examen du tableau V prouve que, dans les limites de la durée d'observation, il est environ 6 fois plus sensible vis-à-vis du perman-

ganate infusé per os. En effet, la dose de 0,1 gr. par kilogr. peut entrainer déjà la mort à longue échéance; à 0,4 gr. par kilogr et au-dessus, la mort prompte est le plus fréquente. SCHREIBER (loc. cit.) donne, comme dose maxima de $NaMnO_4$ chez un chien de poids moyen, 0,29 gr. (4,5 grains).

TABLEAU V. — *Toxicité du permanganate de potassium par voie stomacale chez le chien.*

Chiens morphinisés hypodermiquement : 0,005 gr. par kilogr.

No	Date de l'expérience (1912)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $KMnO_4$ infusée per os		Solution à	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kgr. en gr.				
1	11-III	4470	0,48	> 0,1	4 %	—	6 jours	Geint 5 min. après l'infusion. Semble normal les jours suiv. Poids, le 3e jour : 4140 gr.
2	20-XI	5200	0,52	0,1	»	+	53 »	Rien constaté d'anormal jusqu'au 8-XII; trouvé mort le 13-I-03. Poids : 1-XII, 1500 gr.; 8-XII, 5220; 13-I-03, 3560 gr.
3	10-VII	4300	0.52	0,12	»	+	28 »	A paru normal jusqu'au 25-VII. Trouvé mort le 8-VIII. Poids : 12-VII, 4150 gr.; 17-VII, 4200 gr.; 23-VII, 4300 gr.
4	8-III	6200	0,92	< 0,15	»	—	9 »	Anorexie, diarrhée; remis après 5 jours. Poids : 11-III, 5800 gr.; 14-III, 5530 gr.
5	10-VII	5230	0,8	> 0,15	»	+	14 »	Parait malade jusqu'au 17-VII. Trouvé mort le 24-VII. Poids : 12-VII. 5185 gr.; 17-VII, 4600 gr. 23-VII, 4000 gr.
6	19-II	3070	0,62	> 0,2	»	+	14 »	Bien jusqu'au 26-II. Trouvé mort le 5-III.
7	3-II	4230	1,28	> 0,3	»	+	12 »	A vomi la nuit; diarrhée les 2 j. suiv.; malade jusqu'à la fin. Poids : 5-II, 3800 gr.; 7-II, 3640 gr.
8	30-I	3920	1,6	> 0,4	»	+	13 heures	Trouvé mort le lendemain matin. A l'autopsie : gastro-entérite hémorrhagique.
9	18-I	5220	2,61	0,5	2 %	+	12 jours	Parait bien les j. suiv. Poids : 20-I, 4720 gr.; 21-I, 4680 gr.; 23-I, 4670 gr.; 26-I, 4265 gr.; trouvé mort le 30-I.
10	29-I	3100	1,86	0,6	1 %	+	38 heures	A un peu vomi; trouvé mort le 31-I; poids : 2965 gr.
11	29-I	3400	2,28	0,67	0,5 %	+	13 »	A vomi; trouvé mort le lendemain. Poids : 3080 gr.
12	20-I	3700	2,59	0,7	4 %	+	6 jours	Bien le lendemain (poids : 3700 gr.); trouvé mort le 26-I (poids : 3000).
13	28-I	4020	2,8	0,7	2 %	+	14 à 15 heures	15 min. après l'infusion, l'animal est agité, semble souffrir; mort le lendemain (gastro-entérite hémorrhagique, poids : 3990 gr.).
14	24-I	3955	3,2	0,8	4 %	+	14 heures	A un peu vomi. Mêmes lésions que le précédent à l'autopsie.
15	21-I	3730	3,356	0,9	»	+	5 jours	A un peu vomi. Assez bien les j. suiv. Mort le 27-I, poids : 13-I, 3580 gr.; 27-I, 2900 gr.
16	23-I	3800	3.8	1,0	»	+	18 à 20 heures	Lésions gastro-intestinales accusées. Poids : 3670 gr.
17	22-I	4200	5,04	1,2	»	+	14 1/2 heures	A un peu vomi, id.

Les symptômes immédiats sont : agitation, gémissements, vomissements parfois, malgré la morphine qui, à la dose de 1/2 centigr. par kilogr., ne parvient donc pas toujours à empêcher la douleur d'être ressentie et l'irritation gastrique de se traduire encore par son réflexe défensit naturel : le vomissement.

Comme signes consécutifs éloignés : anorexie; vomissements muco-sanguinolents; diarrhée, d'abord alimentaire, puis mêlée de sang, finalement constituée, dans les cas graves, par du sang pur. L'animal hurle quand il va à selle. La mort résulte de l'impossibilité où se trouve le chien

de s'alimenter, jointe aux pertes sanguines plus ou moins abondantes ; elle survient en cachexie, ou avant que celle-ci ait le temps de s'installer, comme suite des lésions graves de l'intestin ou de l'estomac, et des hémorrhagies sérieuses qu'elles occasionnent. A l'autopsie, on trouve les symptômes de la gastro-entérite hémorrhagique, avec lésions des muqueuses allant jusqu'à la destruction, à l'escharre, dans l'estomac surtout.

3° *Chlorhydrate de morphine et* $KMnO_4$ *successivement administrés par voie stomacale.*

Après morphinisation hypodermique, (0,005 gr. par kilogr. pour les 12 premiers chiens; 0,015 gr. par kilogr. pour les deux derniers), les substances ont été administrées l'une après l'autre par sondage aux intervalles mentionnés dans le tableau VI.

On peut se rendre compte par un simple coup d'œil jeté sur celui-ci que, quelles que soient les quantités (toujours rapidement mortelles) de morphine, et celles (mortelles ou non) de permanganate administrées; quels que soient les laps de temps qui séparent les deux infusions, quoad vitam, l'action du $KMnO_4$ est inefficace. Le seul animal qui se trouvait dans les conditions les plus favorables a survécu au-delà de 115 jours.

Quant à la durée de survie dans ces expériences, elle est augmentée de façon manifeste. Alors que ces doses de morphine (0,2 gr. et au-dessus) tuent en quelques heures (cfr. tableau IV), leur administration, lorsqu'elle est suivie de celle du permanganate, permet une survie de plusieurs jours, variable avec les doses respectives des deux agents, les intervalles, et, pour une très grande part, d'après les individualités.

Nous n'en devons pas moins conclure que, au point de vue pratique, cet antidote relatif constitue une fausse sécurité. Dans ces conditions, nous devons continuer à considérer le vomissement provoqué, le lavage et la pompe stomacale, comme les interventions de choix en cas d'empoisonnement par la morphine et les opiacés, à condition que ces moyens thérapeutiques soient appliqués là même promptement. Au-delà de certaines limites, évidemment, ces moyens aussi seront inefficaces.

Nous ajouterons que l'efficacité du $KMnO_4$ comme antidote chimique des opiacés (laudanum, teintures et extraits d'opium, de pavots, etc.) doit encore davantage être mise en doute, étant donné que — outre la morphine et les autres alcaloides de l'opium — ils renferment de sérieuses quantités de matières organiques, qui doivent décomposer par leur contact une grande partie du permanganate administré en vue d'oxyder la seule morphine. Cette réputation d'antidotisme du permanganate vis-à-vis des

opiacés n'a d'ailleurs subi aucun contrôle expérimental; elle ne repose que sur les données fragiles de quelques observations cliniques.

Les renseignements inscrits dans la colonne des observations du tableau VI nous apprennent : qu'après des laps de temps assez brefs

TABLEAU VI. — *Chlorhydrate de morphine et permanganate de potassium, successivement administrés par voie stomacale chez le chien.*

Chiens morphinisés hypodermiquement : nos 1 à 12, 0,005 gr. par kilogr.; nos 13 et 14, 0,015 gr. par kilogr.

No	Date de l'expérience (1902)	Poids de l'animal en gr.	Quantité de morphine infusée per os (sol. à 4 %)		Intervalle entre les 2 infusions	Quantité de KMnO4 infusée per os (sol. à 4 %)		Résultat — Survie + Mort	Durée de survie ou d'observation	OBSERVATIONS
			totale en gr.	par kgr. en gr.		totale en gr.	par kgr. en gr.			
1	16-VII	7500	1,5	0,2	5'	0,75	0,1	—	115 jours	Affaissement, sans narcose; nausées. Le lendem., paralysie du train postérieur. Remis apr. 2 j.; norm. le 3e. Poids, le 7e jour : 7200 gr.
2	22-VII	6500	1 3	0,2	20'	9,68	>0,1	+	29 »	Symptômes peu accusés; anorexie pendant 3 j. Trouvé mort le 21-VIII.
3	22-VII	8800	1,76	0,2	25'	0,88	0,1	+	26 ».	Affaissement et anorexie le lendem.; parait norm. le 3e jour; trouvé mort le 18-VIII.
4	24-II	4700	1,4	0,3	5'	1,4	0,3	+	7 »	Narcose. Affaissé les jours suiv.; selles sanguinolentes. Lésions du KMnO4 à l'autopsie.
5	16-VII	6100	1,83	0,3	10'	0,92	0,15	+	40 »	Pas de narcose. Affaissément qui persiste jusqu'au 22-VII. Parait normal le 23-VII et pèse alors 5500 gr. + le 5-IX.
6	22-VII	6500	1,96	0,3	15'	0,96	<0,15	+	3 »	Encore affaissé le lendem.; malade le surlendem. Trouvé + le 25-VII, (hémorrhagies intestinales).
7	24-VII	2600	0,78	0,3	30'	0,28	>0,1	+	5 »	Affaissement, qui persiste le lendemain. Trouvé + le 29-VII.
8	24-VII	5000	1,5	0,3	40'	0,5	0,1	+	4 »	Idem. Trouvé + le 28-VII.
9	24-VII	5600	1,68	0,3	60'	0,56	0,1	+	8 »	Idem. idem le 2-VIII.
10	4-II	4900	1,96	0,4	7'	0,98	0,2	+	12 »	6 min. après l'infusion du KMnO4, l'animal geint. Affaissement qui persiste le lendem. Trouvé + le 16-II.
11	20-I	6070	3,00	0,5	5'	2,6	0,43	+	11 »	Affaissé. Assez bien les jours suivants. Mort le 31-I, poids : 5025 gr.
12	7-II	4670	2,8	0,6	5'	0,96	>0,2	+	12 heures	L'animal s'agite et geint. Trouvé + le lendemain. Muqueuse gastro-intestinale violemment congestionnée à l'autopsie.
13	21-II	2510	1,52	0,6	5'	1,00	0,4	+	id.	(Animal émacié, dans de mauvaises conditions de résistance. Trouvé + le lendemain.)
14	6-II	5000	4	0,8	5'	1,00	0,2	+	id.	Affaissement. Trouvé + le lendemain. Lésions gastro-intestinales assez accusées.

(5 à 7 minutes) une sérieuse partie de la morphine administrée est absorbée, ou plus probablement a passé dans l'intestin, puisque les signes de son action se manifestent encore le lendemain, et que le permanganate détermine une réaction de l'estomac se traduisant par des nausées ou des gémissements, malgré la morphinisation hypodermique préalable, ou par des lésions profondes à l'autopsie (expér. 1, 4, 10, 12). D'autre part, d'une manière générale, les symptômes d'intoxication ne sont nullement en rapport avec l'importance des doses de morphine infusées (expér. 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9) : il y a donc efficacité relative de l'antidote, mais insuffisante dans la grande majorité des cas.

La relativement plus grande efficacité du permanganate vis-à-vis de la morphine, que nous avons constatée chez le lapin, nous paraît attribuable : 1° à sa résistance plus considérable à l'action toxique de la morphine; 2° surtout à la réplétion constante de son estomac, qui, si elle empêche l'action caustique du permanganate de se traduire aussi énergiquement que dans l'estomac — en général vidé par le vomissement qui accompagne la morphinisation hypodermique préalable — du chien, permet aussi à la morphine, — qui diffuse dans la masse alimentaire et l'imprègne, — un séjour plus prolongé dans ce viscère, où le permanganate peut venir mieux et beaucoup plus longtemps exercer son action oxydante; 3° peut-être à la brièveté de la durée d'observation des animaux qui ont survécu à la suite de ces expériences (2 à 6 jours).

Les chiens des tableaux IV, V et VI, dont les résultats doivent nous arrêter d'autant plus qu'ils sont plus aisément transposables dans le domaine de la médecine humaine, ont au contraire été observés longtemps; les résultats généraux ont été mauvais, ce qui nous permet, comme nous le disions au début, d'être beaucoup moins enthousiastes que Foderá et Moor.

Nous terminerons par la comparaison des résultats de ces expérimentateurs avec ceux que nous venons d'exposer.

Nous ne nous arrêterons pas aux vues théoriques développées par Foderá sur l'action oxydante à distance du permanganate injecté dans le tissu sous-cutané des animaux, ni à ses essais de désintoxication, par ce sel, de la strychnine, la vératrine, l'elléboréine et l'hydroxylamine. Cela dépasserait les limites que nous avons tracées à ce mémoire. Les seules expériences de cet auteur sur l'antidotisme du $KMnO_4$ vis-à-vis de la morphine par les diverses voies nous occuperont ici.

Foderá, nous l'avons signalé déjà, a cherché à désintoxiquer par le permanganate, chez le chien, des doses non mortelles de morphine, — ceci, dit-il, pour éviter l'administration de doses trop grandes de $KMnO_4$, ce qui aurait été nécessaire chez cet animal, qui résiste assez bien à l'intoxication morphinique, si l'on avait employé des doses considérables de ce narcotique. — Ses essais ont porté sur des chiens, des lapins et des cobayes. Comme il n'a pas utilisé la narcose préalable, il avoue avoir éprouvé chez le chien, par suite du vomissement, de sérieuses difficultés à mener à bien ses expériences. Nous allons résumer brièvement celles qui peuvent nous intéresser directement ici. A cet effet, nous avons tâché à les grouper dans le tableau VII.

TABLEAU VII. — *Résumé des Expériences de* FODERÁ *sur le chlorhydrate de morphine et le permanganate de potassium par diverses voies.*

Nos de Foderá	Espèce animale	Conditions d'expérience	Poids en gr.	Voie d'administration	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Eau	Heure	$KMnO_4$ total en gr.	$KMnO_4$ par kgr. en gr.	Eau	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
I	Chien	4 h. après repas	12,930	stomacale	12 h. 40′	0,39	0,03 (0,0301)	16 c.c.					—	Intoxication nette, observé 6 h.
II	Id.	à jeûn depuis 24 heures	3,810	id.	11 h. 57′	0,12	0,016	10 »	11 h. 59′	0,24	0,0632	48 c.c.	—	Suites normales.
III	Id.	à jeûn depuis 12 heures	5,480	id.	10 h. 20′	0,275	0,05	20 »	10 h. 22′	0,55	0,10	110 c.c.	—	Pas d'intoxication; anorexie.
IV	Id. I 10 jrs après	3 h. après repas (200 gr. de pain et un peu d'eau)		id.	9 h. 32′	0,60	0,05	20 »	9 h. 33′	1,80	0,15	240 c.c. en plus. fois	—	Rien observé, normal toute la journée et dans la suite.
V	Lapin		2,000	id.	12 h. 15′	0,80	0,40	8 »	12 h. 17′	1,60	0,80	sol. 1 o/o	—	Id.
VI	Id.		1960	id.	8 h. 25′	1,00	0,52	12 »	8 h. 26′	1,86	0,93	sol. 1,33 o/o	—	Id.
VII	Cobaye		650	id.	9 h. 30′	0,39	0,60	5 »	9 h. 31′	0,78	1,20	sol. 1 o/o	—	Id.
VIII	Lapin		2,600	hypodermique (flanc droit)	10 h. 5′	0,77	0,30	4 »	10 h. 6′	1,56	0,60	sol. 2 o/o	—	Id. Les 2 injections ont été faites au même point.
IX	Id.		1,300	Intra-péritonéale	9 h. 40′	0,39	0,30		9 h. 40′ 30″	0,78	0,60	sol. 1 o/o	+	Aucun symptôme d'intoxication. Mort après 2 j., de péritonite.

No	Espèce animale	Poids en gr.	Voie d'administration	Heure	$KMnO_4$ total en gr.	$KMnO_4$ par kgr. en gr.	Voie d'administration	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
XXVII	Chien	9000	*hypodermique*	14 h. 15′	0,81	0,09	*stomacale*	14 h. 35′	0,27	0,03	—	Symptômes d'intoxication.

TABLEAU VII (*suite*).

Nº	Espèce animale	Poids en gr.	Voie d'administrat.	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Eau	Voie d'administration	Heure	KMnO4 total en gr.	KMnO4 par kgr. en gr.	Eau	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
XXVIII	Lapin	1,975 =2000	*hypod. à droite*	11 h. 8′	0,60	0,30	15 c.c.	*hypod. à gauche*	11 h. 15′	1,20	0,60	sol. 2 %	+	Les 2 injections ont été faites en des points opposés. Intoxication, mort en narcose, convulsions.

Nº	Espèce animale	Poids en gr.	Voie d'administrat.	Heure	KMnO4 total en gr.	KMnO4 par kgr. en gr.	Eau	Voie d'administration	Heure	Morphine totale en gr.	Morphine par kgr. en gr.	Eau	Résultat — Survie + Mort	OBSERVATIONS
XXIX	Lapin	1545	hypodermique	12 h. 15′	1,24	0,8	sol. 1 %	stomacale	12 h. 25′	0,62	0,40	31 c.c.	+	Intoxication, convulsions. Trouvé mort le lendemain.
XXX	id.	1510	stomacale	9 h. 40′	1,35	0,9	135 c.c.	hypodermique	10 h. 10′	0,45	0,30	15 c.c.	+	Narcose retardée, incompl.; mort après 40 heures.
XXXI	id.	1255	stomacale	12 h. 25′	0,50	0,4	sol. 1 %	hypod. à gauche	12 h. 50′	[Morphine] 0,376	0,30	15 c.c.	+	15 min. après l'injection, l'action de la morphine se manifeste; il y a narcose, convulsions avec opisthotonos et mort.
			stomacale	12 h. 40′	0,50	0,4	id.	hypod. à droite	12 h. 50′ 1/2	[KMnO4] 0,50	0,4	sol. 1 %		

La comparaison de ces essais avec ceux que réunissent nos six tableaux nous permet de formuler, croyons-nous, les observations suivantes :

Expérience 1 : les premiers essais de notre tableau IV montrent que, malgré morphinisation hypodermique préalable, des doses de ce narcotique doubles, et au-delà, infusées per os à des chiens, n'amènent que des symptômes d'intoxication peu accusés.

Expériences 2 à 4 : après de relativement petites quantités de morphine per os, il y a administration de $KMnO_4$ à doses déjà susceptibles d'entraîner la mort (cfr. tableau V). Elles ne nous semblent guère démonstratives au point de vue de la désintoxication, parce que les doses de morphine employées peuvent n'entraîner que des symptômes atténués, que masquent l'excitation consécutive à l'action locale du $KMnO_4$ sur la muqueuse gastrique ; quoad vitam non plus, elles ne sont point probantes, la mort à longue échéance pouvant se produire à la suite des doses d'antidote administrées dans les essais 3 et surtout 4. Les données du tableau IV permettent d'affirmer aussi que les doses de morphine seules, administrées dans ces deux derniers essais, peuvent entraîner la mort à longue échéance. L'observation prolongée des animaux mis en expérience par Foderá aurait pu nous éclairer à ce sujet.

Expériences 5 et 6 : l'auteur a infusé à ses lapins des doses de morphine qui n'amènent pas sûrement des symptômes d'intoxication (cfr. tableau I, expér. 5) et des doses de permanganate qui, d'après nos expériences, doivent entraîner une mort assez rapide par gastro-entérite ulcéreuse.

Expérience 7 : cet essai n'ayant pas d'analogue parmi les nôtres, nous ne pouvons émettre de jugement à son sujet.

Ajoutons que dans les expériences qui précèdent, les intervalles entre les deux infusions sont tous de deux ou d'une minute ; cela équivaut presque à l'administration des substances en mélange, et est susceptible d'enlever à la démonstration cherchée une grande partie de sa portée pratique.

De ces 7 premiers essais, l'auteur croit pouvoir conclure que « dans l'estomac il s'exerce un antidotisme parfait vis-à-vis de la morphine par le permanganate de potassium ». Cette affirmation nous paraît ici fort hasardée.

Expériences 8 et 9 : nous ferons la remarque que les injections ont été faites au même point et à intervalles très rapprochés (1/2 à 1 minute) ; cela équivaut encore à peu près à l'administration simultanée ; il y a contact direct d'une grande partie du poison non encore absorbée et de

l'antidote; ce procédé se rapproche fort du mélange préalable, que nous savons inactif.

Expérience 17 : l'auteur administre à un chien, par voie sous-cutanée, 0,09 gr. par kilogr. de $KMnO_4$, et, vingt minutes après, per os, 0,03 gr. par kilogr. de morphine. Il y aurait eu intoxication (ce qui nous étonne, si nous comparons cet essai aux nôtres (tableau IV, expér. 1) et observons que la douleur locale causée par l'hypodermoclyse du $KMnO_4$ était susceptible de masquer l'action narcotique de la morphine), et survie. L'auteur en conclut que le permanganate injecté sous la peau atténue l'intoxication morphinique per os; ceci, encore, nous semble une erreur d'interprétation, pour la raison que nous venons de faire valoir : l'injection hypodermique d'une substance irritante quelconque peut produire le même effet.

Expérience 28 : injection hypodermique d'une dose mortelle de morphine, et d'une dose double de $KMnO_4$, en des points opposés : mort, comme dans les essais de Heymans et Van de Calseyde. Ceci confirme ce que nous avons objecté à propos des expériences 8 et 9.

Expériences 29 à 31 : dans la première, si la dose de morphine n'est pas mortelle, celle de permanganate l'est sûrement; dans les dernières, les doses de morphine et de permanganate sont sûrement et rapidement mortelles. Les trois animaux meurent, et l'auteur est forcé de conclure que « si ses expériences avec la vératrine et la strychnine n'avaient point démontré l'efficacité du permanganate à prévenir l'empoisonnement par de telles substances, il n'aurait pas hésité à s'associer à l'opinion d'Heymans. »

Nous espérons que les expériences que nous avons exposées le confirmeront dans cette opinion, et qu'il considérera avec nous, pour la morphine et le $KMnO_4$, le procès comme jugé, et bien jugé.

Moor s'est ingénié à obtenir, par mélange in vitro d'albumine d'œuf et de permanganate de K, une substance, active vis-à-vis de l'intoxication morphinique, qu'il a baptisée du nom de « Manganoxyprot ». Ce produit, doué des mêmes propriétés oxydantes que le permanganate, serait inactif vis-à-vis de la strychnine, la cocaïne, l'ésérine; d'après Moor, le $KMnO_4$ serait inactif vis-à-vis de l'atropine, de la cocaïne, l'hyosciamine, la vératrine, la pilocarpine, l'aconitine et la caféïne; voilà, nous semble-t-il, un commencement de désaccord entre lui et Foderá.

Moor estime que cette combinaison du permanganate avec les albumines se produirait lors de l'injection hypodermique ou intraveineuse de ce sel, et expliquerait son action antidotique vis-à-vis de la morphine par ces voies.

Il a expérimenté sur lui-même et sur sa propre sœur l'inactivité d'un mélange de morphine et de son nouveau produit. Après quelques considérations sur l'injection intraveineuse du permanganate et du « Manganoxyprot », Moor conclut qu'il est de son devoir de proclamer l'efficacité, par les diverses voies, de ces antidotes de la morphine et des opiacés. Nous nous permettrons de réserver notre jugement sur le produit préconisé par Moor, jusqu'à publication d'une série d'expériences rigoureuses, comme celle que nous venons d'exposer pour la morphine et le permanganate.

Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. RONSSE et H. VAN WILDER, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; I[a] comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. HÉDON et C. FLEIG, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; II[a] comunicazione (4 tav.), p. 381. — TOKUYE KIMURA, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — PAUL HARRASS, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — PAUL MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — WALTHER HAUSMANN, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1904. Vol. XII. — A. J. MINNE, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — GEORG JOANNOVICS, Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35. — HERMANN EPPENSTEIN, Ueber dieangeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47. — HUGO BECKER, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — MARTIN KOCHMANN, Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99. — CARL POTOTZKY, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131. — JOSEPH NOÉ, Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153. — ERICH HARNACK, Die Vergiftung durch salpetrig saure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185. — H. DE WAELE et E. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205. — DANIEL HELMAN, Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst bemerkungen über Wirkung und physiologisch chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271.— EDMOND LESNÉ et CH. RICHET, fils, Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327. — C. BINZ, Zum chemischen Nachweiss des Digitalins, p. 337.— PAUL ZEPF, Beiträge zur Kenntniss der Ipecacuanha, p. 345. — CH. HONORE, Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie, p. 383. — L. BRIEGER und M. KRAUSE, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399.— BÉLA V. FENYVESSY, Zur Glukuronsäure-Frage, p. 407.— FRIEDRICH BAHRMANN, Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner, (2 Fig.), p. 421. — REID HUNT, Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447. — REID HUNT, Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate p. 497.

1904, Vol. XIII (fasc. I et II). — WILHELM STERNBERG, Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés, p. 1. — F. A. FODERA, Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, p. 25. — E. IMPENS, Sur le sort de l'alcool trichlorisopropylique dans l'organisme, p. 39. — V. NEUJEAN, Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline (8 graphiques), p. 45. — ANT. HOUGARDY, Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline, p. 91. — E. HÉDON et C. FLEIG, Chloralose et inhibition (7 fig.), p. 109. — HENRI KUCHARZEWSKI, Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval, p. 117. — F. A. FODERA e G. MEI GENTILUCCI, Funzione antidotica dell'Ossigeno, p. 143.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XIII, fasc. III & IV.

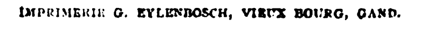
Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de la Citadelle, 81.


IMPRIMERIE G. EYLENBOSCH, VIEUX BOURG, GAND.



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. **Abel**, Baltimore; S. **Arloing**, Lyon; E. **Behring**, Marbourg; C. **Binz**, Bonn; A. **de Bókay**, Budapesth; Ch. **Bouchard**, Paris; L. **Brieger**, Berlin; V. **Cervello**, Palerme; A. R. **Cushny**, Ann Arbor; J. **Denys**, Louvain; P. **Ehrlich**, Francfort; W. **Filehne**, Breslau; Th. R. **Fraser**, Edimbourg; J. **Geppert**, Giessen; P. **Giacosa**, Turin; E. **Gley**, Paris; F. **Henrijean**, Liége; J. F. **Heymans**, Gand; H. **Kionka**, Jena; R. **Kobert**, Rostock; T. **Lauder Brunton**, Londres; R. **Lépine**, Lyon; O. **Liebreich**, Berlin; K. **Morishima**, Kyoto; R. **Paltauf**, Vienne; J. **Pohl**, Prague; G. **Pouchet**, Paris; E. **Roux**, Paris; H. v. **Tappeiner**, Munich.

VOLUME XIII, FASCICULE V & VI.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1904.

Table des matières des volumes antérieurs.

ARBEIT AUS DEM « INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE » DER UNIVERSITÄT GENT. DIRECTOR : PROF. Dr J. F. HEYMANS.

31. Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz (1)

VON

Dr MED. MARTIN KOCHMANN,
I. Assistenten am Institut.

Die Aufgabe der vorliegenden experimentellen Untersuchungen ist es, die Wirkung des Aethylalkohols auf das Warmblüterherz zu untersuchen. Es ist natürlich, dass sich Kliniker sowohl, als Vertreter der experimentellen Biologie mit dieser Frage beschäftigt haben, in Anbetracht der häufigen Anwendung des Alkohols am Krankenbett.

Bei Durchsicht der schon vorhandenen Litteratur kann man sich einer gewissen Ueberraschung nicht erwehren, wenn man sieht, wie widersprechend die Angaben in Bezug auf diese Frage lauten. Um so verwunderlicher ist das, als der Alkohol, neuerdings zwar weniger als früher, als Herzexzitans häufig genug eine ausgedehnte Anwendung in der Therapie findet.

Betrachten wir einmal die bereits existierenden Angaben! Es wird gewiss nicht vom Uebel sein, zunächst die Arbeiten anzuführen, welche sich mit dem Kaltblüterherzen beschäftigen, da sich aus der Wirkung pharmakologisch wirksamer Substanzen auf das Herz des Kaltblüters bereits wichtige Schlüsse auf das des Warmblüters ziehen lassen.

Es seien da zunächst die Arbeiten von ZIMMERBERG (1), MAKI (2), DRESER (3), DIEBALLA (4) und BANDLER (4), erwähnt. Keiner dieser

(1) Dieses Thema wurde bei einem Preisausschreiben von dem *Verein abstinenter Aerzte des deutschen Sprachgebietes* zur Beantwortung gestellt. Die vorliegende Bearbeitung erhielt den ausgesetzten Preis.



Autoren hat eine exzitierende Wirkung auf das Herz nachweisen können. ZIMMERBERG hat schon 1869 zu zeigen versucht, dass der Alkohol auf den muskulomotorischen Apparat des Herzens einen lähmenden Einfluss ausübt. Bei DRESER finden wir die Angabe, dass 0,015 gr. auf 45 c.c. Blut so gut wie unwirksam war, « nur einmal war eine vorübergehende und wenig erhebliche Steigerung der absoluten Kraft des Herzens » zu bemerken. Sonst konnte bei höheren Dosen immer nur eine Lähmung der Herzarbeit nachgewiesen werden. MAKI und DIEBALLA konnten im Wesentlichen ebenfalls nur eine Lähmung der Herzarbeit konstatieren, und BANDLER, welcher seine Versuche am Daphnienherz machte, spricht gleichfalls nur von einer lähmenden und schädigenden Wirkung des Alkohols.

Autoren, welche den Alkoholeinfluss am *Warmblüterherzen* studiert haben, sind NEWEL MARTIN (6), BOCK (7), HASCOVEC (8), BOTSCHAROV (9), und letzthin erst LOEB (10). NEWEL MARTIN fand mittels seiner Methode der Herzisolierung am Hundeherzen, dass ein Alkoholgehalt des Blutes von 1/2 bis 1 % eine Schwächung der Arbeitsleistung des Herzens bedinge, ja dass schon ein 1/4 % Alkoholgehalt des Blutes sehr oft eine solche Schwächung hervortreten lassen könne, die darin bestand, dass sich die Herzsystole unvollständig gestaltete. Dadurch kam es zu einer Blutüberfüllung des Herzens und zur Verminderung seines Schlagvolumens. Nach Entfernung des Perikards wurde nach Angabe dieses Autors ebensoviel Blut vom Herzen in die Aorta geworfen als vorher, da nunmehr die Diastole des Herzens extensiver wurde, während die Systole immer unvollständig blieb.

BOCK konnte diese Erscheinungen bei seiner bekannten Versuchsanordnung nicht bestätigen. Er fand, dass 2,5 c.c. 10 % Alkohols in 7 Minuten injiziert, ein Absinken des Blutdrucks von 66 auf 64 mm. Hg. ohne Aenderung der Pulsfrequenz zur Folge hatten. In einem anderen Versuch rief die schnelle Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohols eine Pulsverlangsamung hervor, die aber schnell wieder verschwand. Selbst bedeutende Alkoholmengen also, 20—25 centigr., waren auf das Herz ohne besonderen Einfluss.

In einer kleinen Arbeit versuchte HASCOVEC indirekt den Beweis zu führen, dass Alkohol in kleinen Mengen die Herzarbeit vermehre. Wenn er nämlich einen Hund atropinisierte, um Blutdrucksenkung durch Vagusreizung auszuschliessen, so bekam er eine geringe Blutdruckerhöhung, ebenso wenn er das Rückenmark zerstörte, um den Einfluss des vasomotorischen Zentrums auszuschalten. Die Kurven, welche der Arbeit

beigegeben sind, sind übrigens für den erst erwähnten Versuch am Hunde wenig beweisend, nur während der Alkoholdarreichung ist eine minimale, kaum wahrnehmbare Blutdruckerhöhung nachweisbar, und die allerdings nicht unerhebliche Steigerung des Blutdrucks nach Zerstörung des Rückenmarks kann und muss anders erklärt werden, (was später noch gezeigt werden soll). Im übrigen fusst die Arbeit auf einzelnen Versuchen, im ganzen 5 an der Zahl. Viel wichtiger sind die Versuche von BOTCHAROV. Die Versuche nach dem Vorgange LANGENDORFF-LOCKES angestellt (am Kaninchenherzen) ergeben, dass Alkohol in einer Lösung von 1 : 2000—1 : 1000 keinerlei Einfluss ausübt. Lösungen von 1 : 133 vermindern nach 20 Minuten, (manchmal erst nach 40 Minuten) die Herzkraft. 2—4 % Lösungen schwächen sehr auffällig die Energie der Herzkraft, und schliesslich bleibt das Herz in Diastole stehen. Durch eine Ausspülung des Herzens kann dasselbe nach seinem Stillstande wieder zum, wenn auch nur schwachen Schlagen gebracht werden; die schwachen Alkohollösungen vermindern die Zahl der Herzschläge, die stärkeren Konzentrationen vermehren sie. In letzter Zeit hat LOEB im Heidelberger Pharmakologischen Institut den Einfluss verschiedener Substanzen auf den Koronarkreislauf mit Hülfe der GOTTLIEB-MAGNUS'schen Einrichtung studiert und kommt im wesentlichen zu denselben Resultaten wie BOTCHAROV, doch giebt er an, dass das Herz noch bei einer Durchströmung mit 2 % Alkohollösungen kräftig schlage. Der Koronarkreislauf wird durch Alkohol nicht geschädigt oder beeinflusst. Die Versuche LOEBS sind leider noch nicht in extenso veröffentlicht.

Was nun die *klinischen* Beobachtungen anlangt, so leiden sie natürlich alle darunter, dass es unmöglich ist, das Herz isoliert betrachten zu können. Und im Zusammenhang mit dem Nervensystem kann die Wirkung des Alkohols auf das Herz kaum exakt studiert werden Deshalb wollen wir uns darauf beschränken, einige neuere Ansichten wiederzugeben. GOTTLIEB und SAHLI (11) können auf Grund ihrer Versuche und Beobachtungen einen direkt erregenden Einfluss des Alkohols nicht anerkennen und suchen seine günstige Wirkung auf manche Krankheitszustände in Aenderungen der Vasomotion, eine Ansicht, welche auch MEYER (12), ausspricht. ROSENFELD (13) spricht ebenfalls in seiner Monographie auf Grund einer kritischen Betrachtung der Litteratur nur von einer lähmenden Wirkung des Alkohols aufs Herz. SWIENTOCHOWSKI (14) vermag desgleichen auf Grund seiner eingehenden Beobachtungen an einem ziemlich grossen klinischen Material niemals eine erregende Wirkung, sondern immer nur einen schädlichen Einfluss auf die Herztätigkeit zu konstatieren.



Wir wollen auch nicht unterlassen, die Ansichten wiederzugeben, welche über diesen Gegenstand in den gebräuchlichsten Lehrbüchern der Pharmakologie niedergelegt worden sind. Nach NOTHNAGEL-ROSSBACH (15) haben kleine Dosen bei Menschen, Hunden und Katzen gar keinen nachweisbaren Einfluss auf die Herztätigkeit, mässige bewirken einen schnelleren Puls beruhend auf Vermehrung der Arbeit der Skeletmuskulatur oder auf einer direkten Wirkung auf den muskulomotorischen Apparat des Herzens. BINZ (16) glaubt auf Grund seiner eignen und unter seiner Leitung gemachten Versuche annehmen zu müssen, dass die Blutdrucksteigerung, welche durch Alkohol hervorgerufen wird, z. T. wenigstens auf eine exzitierende Wirkung auf das Herz zurückzuführen sei. Dagegen negiert SCHMIEDEBERG (17) einen direkten Einfluss des Alkohols auf das Herz, die Zunahme der Pulsfrequenz ist nicht von der Alkohol gabe, sondern von der « Situation » abhängig, in welcher derselbe aufgenommen wird. Nach v. TAPPEINER (18) dürfte eine exzitierende Herzwirkung kaum anzunehmen sein, und der vollere und schnellere Puls durch eine Hyperaemie des Hirns hervorgerufen werden. In einer kürzlich erschienenen Arbeit von FINKELNBURG (19) konnte auch in der Tat nachgewiesen werden, dass bei Hunden der Druck in einem mit der Schädel-Rückenmarkshöhle verbundenen Steigrohr erheblich zunimmt, wenn Alkohol in den Magen der Tiere eingeführt worden war. KUNKEL (20) hält ebenfalls eine exzitierende Wirkung aufs Herz für noch nicht bewiesen, am kranken Herzen aber, für nicht absolut unmöglich. BOEHM-NAUNYN-BOECK (21), sowie BERNATZKI-VOGEL (22), glauben auf Grund der Versuche von E. PARKES und WOLLOWICZ (23), ALBERTONI und LUSSANO (24), sowie FRASER (25), keinen Zweifel in die exzitierende Wirkung des Alkohols aufs Herz setzen zu dürfen, das sich unter seinem Einfluss kräftiger als bisher kontrahiere. KIONKA (26) nimmt gleichfalls einen erregenden Einfluss aufs Herz für wahrscheinlich an, wenn auch experimentelle Belege noch ausstehen. FILEHNE (27) sucht die Reizwirkung auf anderen Gebieten als auf dem der Zirkulation. Nach PENZOLDT (28) wirkt der Alkohol rasch, wenn auch vorübergehend als Reizmittel für die Herztätigkeit, der Einfluss lässt sich durch pharmakologische Experimente allerdings nicht beweisen. KOBERT (29) führt in seinem Lehrbuch der Pharmakotherapie den Alkohol unter den Mittel auf, welche die Leistungfähigkeit des Herzens steigern. MANQUAT (30) giebt an, dass kleine Dosen ohne Einfluss auf die Herztätigkeit seien, dass aber im Zustande der Trunkenheit die Herzschläge kräftiger und schneller würden.

Auf Grund dieser Litteratur, die — was den klinischen Teil anbetrifft —

bei weitem nicht vollständig ist, ist es unmöglich, sich ein klares Bild von der Wirkung des Alkohols auf das Herz, besonders des Warmblüters zu machen.

Wenn man es unternimmt, diese Widersprüche zu lösen und die Frage der Alkoholwirkung auf das Herz zu klären, so ist es nötig, dieser Hauptfrage mehrere « Unterfragen » anzufügen. Die Tätigkeit des Herzens ist, wie allgemein bekannt, einmal bedingt durch das Herz an und für sich, d. h. durch den Zustand, in welchem sich das Muskelfleisch und die darin eingeschlossenen Nerven, sowie das Endokard mit den Klappen befinden. In zweiter Linie ist die Tätigkeit des Herzens von den Einflüssen zentripetaler und zentrifugaler Nerven, wie des Vagus und Akzelerans, abhängig. Drittens, ist ein wesentlicher Faktor für die Herztätigkeit der Zustand des Gefässystems oder besser des Arteriensystems, welches vom Herzen mit Blut gespeist wird.

Demnach müsste die vorliegende Arbeit eigentlich in drei gesonderte Abschnitte zerfallen. Der erste würde sich mit dem Herzen an und für sich, als Ganzes betrachtet, zu beschäftigen haben, der zweite mit dem Einfluss des Alkohols auf das Herznervensystem, der dritte endlich mit der Wirkung des Alkohols auf das Gefäss- und Vasomotorensystem und damit indirekt auf das Herz.

Aus praktischen Gründen jedoch soll der zweite und dritte Teil zu einem Abschnitt zusammengefasst werden.

I. Die Wirkung des Alkohols auf das isolierte Warmblüterherz.

Nachdem es schon frühzeitig Ludwig gelungen war, das Herz des Frosches isoliert schlagen zu lassen, hat es verhältnismässig lange gedauert, bis es glückte, das Analoge für das Warmblüterherz zu finden. Es hiesse das von Langendorff (31) und Bock (7), sowie von Gottlieb und Magnus (32) Gesagte wiederholen, wenn wir alle darauf abzielenden Versuche erwähnen wollten.

Bei unseren Versuchen haben wir uns zweier verschiedener Verfahren bedient: das eine war die Bock-Hering'sche (33) Methode der Herzisolierung, die andere die Langendorff's, welche von Gottlieb und



MAGNUS vervollkommnet worden ist. Diese Auswahl trafen wir, weil diese beide Methoden sich ergänzen können (1).

In der BOCK-HERING'schen Einrichtung arbeitet das Herz in mancher Beziehung unter « physiologischeren » Bedingungen als bei LANGENDORFF. Es bleibt noch in seinem körperlichen Zusammenhang mit seinen Nachbarorganen, behält seinen Platz im Thorax und wird von dem Experimentator überhaupt nicht berührt, vor allem aber arbeitet es mit seinem physiologischen Inhalt. Bei LANGENDORFF muss das Herz dem Brustkorb entnommen werden, es ist dabei manchen Schädigungen ausgesetzt, (Abkühlung, Berührung während der Operation) welche ja offenbar gewöhnlich bei einiger Vorsicht auf ein geringes Mass eingeschränkt werden können. Aber ein « Manco », welches in der Versuchsanordnung selbst liegt, ist es, dass das Herz ohne Inhalt schlägt. Zwar wird der rechte Ventrikel immer von einem Teil des aus dem Koronargefässystem in die rechte Vorkammer fliessenden Blutes gefüllt, welches dann durch die A. pulmonalis entleert wird, und bei der GOTTLIEB-MAGNUS'schen Einrichtung ist dem linken Ventrikel ein künstlicher Inhalt in Gestalt eines Gummiballons (behufs Registrierung der Herzkontraktionen) gegeben, aber man wird kaum behaupten können, dass dieser Ventrikelinhalt inbezug auf physikalische Eigenschaften den physiologischen Blutinhalt zu ersetzen vermag. Und gerade diese sind es (Inkompressibilität des Blutes), welche im Verein mit der Kontraktionsfähigkeit des Muskels die eigentliche und eigentümliche Herztätigkeit in corpore bedingen. Im Anfang einer Ventrikelsystole oder kurz nachher ist der Druck in demselben gleich Null, steigt dann bis zur Eröffnung der Semilunarklappen auf und bis über die Höhe des Aortendrucks und überwindet diesen, wenn es seinen Inhalt in die Aorta entleert. Vom Anfang der Ventrikelsystole bis zur Eröffnung der Aortenklappen arbeitet das Herz also unter einem von Null bis auf Aortendruck ansteigenden Innendruck, ohne sein Volumen zu ändern, wenn auch bekanntlich eine Formveränderung eintritt. Der Ventrikel macht in diesem Zeitraum also im Sinne FRANKS (34) bei steigendem Füllungsdruck eine *isometrische* Kontraktion. Im Gegensatz hierzu wird die Herzkontraktion nach Eröffnung der Aortenklappen eine *isotonische*, d. h. bei demselben Innendruck ändert sich im wesentlichen nur das Volumen des Ventrikels. Diese beiden « Zuckungsarten » des Herzens sind in vivo und auch bei der BOCK'schen Methode in einer einzigen

(1) Wir sehen davon ab, dieselben zu beschreiben, da sie von den Autoren in extenso geschildert geworden sind und deshalb als bekannt vorausgesetzt werden dürfen.



Systole vereinigt, bei der LANGENDORFF'schen Einrichtung dagegen kann das Herz entweder *nur* isometrische, oder *nur* isotonische « Zuckungen » ausführen, niemals aber beide mit einander vereint.

Trotzdessen aber ist wohl die LANGENDORFF'sche, beziehungsweise die GOTTLIEB-MAGNUS'sche Anordnung die überlegenere gegenüber der BOCK'schen, sowohl in bezug auf Exaktheit der technischen Einrichtung als auch der mit ihr gewonnenen Resultate; denn die BOCK'sche Methode weist eben neben ihren Vorzügen grosse Mängel auf, wenn wir uns auch dem Urteile GOTTLIEB und MAGNUS's nicht anzuschliessen vermögen, dass es absolut unmöglich sei, einen zahlenmässigen Ausdruck für die Veränderung der Herztätigkeit zu finden. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass der Lungenkreislauf nicht ausgeschaltet wird, von dem wir durch neuere Untersuchungen, wie TIGERSTEDT (35) hervorhebt, wissen, dass die Lungengefässe entgegen den BOCK'schen Ansichten sehr selbständige Reaktionen zeigen können, ja dass sie z. B. auf kleine Dosen von Adrenalin anders reagieren als die Gefässe des grossen Kreislaufs. Und PLUMIER (36) wies erst kürzlich nach, dass durch intravenöse Einverleibung von Ammoniak eine Senkung des Druckes im Aortensystem und eine gleichzeitige Steigerung im Gebiet der A. pulmonaris hervorgerufen werde. Weitere Uebelstände, auf die GOTTLIEB und MAGNUS noch nicht hingewiesen haben, ist die Dosierung der zu untersuchenden Substanz, in unserem Falle des Alkohols. Man weiss wohl immer, wieviel c.c. Alkohol von bestimmtem Prozentgehalt in die Vena jugularis injiziert werden, aber man weiss nicht mit Sicherheit, auf wieviel c.c. Blut diese Alkoholmenge sich verteilt, mit anderen Worten, wie gross der Prozentgehalt des Blutes an Alkohol ist. Ganz anders bei LANGENDORFF! Hier wird das Herz von einer Nährflüssigkeit mit bestimmtem Prozentgehalt an Alkohol durchströmt, ungefähr wie es in Wirklichkeit der Fall ist, wenn Alkohol in den Magen eingeführt und aus demselben allmählich resorbiert wird, um in das Blut übergeführt zu werden. Aus diesem verschwindet er dann nach kurzer Zeit, und macht neuen, eben resorbierten Mengen Platz.

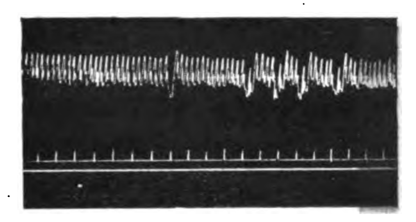
Alle diese Gründe bestimmten uns, beide Methoden bei unseren Versuchen zur Anwendung zu bringen. Was nun die Versuchsanordnung von BOCK und die mit ihr im Prinzip übereinstimmende von HERING anlangt, so haben wir der Einrichtung BOCK's den Vorzug gegeben, obwohl sie komplizierter ist als die andere. Einmal nämlich ist der Abfluss des Blutes zum rechten Herzen in dem kleinen Widerstandsapparat BOCK's ein konstanter, wie es in Wirklichkeit auch der Fall ist, und ferner kann

man zu mindenstens im Anfang des Versuches den Druck im Venensystem messen und regulieren. Letzteres ist bei der HERING'schen Anordnung überhaupt nicht möglich und ersteres (Konstanz des Venenabflusses) nur in mangelhafter Weise, selbst wenn man zwischen Karotis und Vena jugularis einen Kautschukschlauch mit einer Klemmschraube einfügt, um den Zufluss des arteriellen Blutes zu regeln. Deshalb haben wir in der Mehrzahl unserer Versuche die BOCK'sche und nur wenige Male die HERING'sche Methode angewandt. Beide sind eigentlich nur bei Kaninchen ausführbar bei Hunden und Katzen stossen sie wegen der tiefen Lagen der grossen Gefässe, welche ligiert werden müssen, auf erhebliche Schwierigkeiten. Die erste Reihe meiner Versuche (nach BOCK bezw. HERING) sind demgemäss nur an Kaninchen angestellt und zwar mit Alkohollösungen von 10—20 %. Niedrigere Konzentrationen konnten nicht gewählt werden, weil sonst zu grosse Flüssigskeitsmengen in das reduzierte, wohl nicht mehr als 25 c.c. fassende Gefässystem injiziert worden wären, welche schon an und für sich Veränderungen in der Herztätigkeit hervorzubringen im stande sind. Höhere Konzentrationen verboten sich ebenfalls, da diese lokale Gewebsschädigungen verursachen können.

Die gewonnenen Resultate stimmen gut mit denen BOCK's überein. Doch scheint dieser nur in wenigen Versuchen die Wirkung des Alkohols einer Prüfung unterzogen zu haben. Im folgenden wird das Ergebnis von ungefähr 20 geglückten Versuchen wiedergegeben.

1 c.c. 10 % Alkohols ist ohne jeden Einfluss auf die Herztätigkeit, dagegen können wir schon bei 2 c.c. eine minimale Senkung des Druckes wahrnehmen, ferner werden sowohl die Systole, als auch die Diastole weniger ausgiebig d. h. die Pulse werden kleiner, die Anzahl derselben ist aber nicht geringer geworden. 3 c.c. 10 % Alkohols rufen indessen schon unmittelbar nach der Injektion nicht nur eine Verminderung des Schlagvolumens des Herzens hervor, was sich in einer Verkleinerung der Pulsgrössen kundgiebt, sondern auch eine Verlangsamung der Schlagfolge. Dasselbe, natürlich in noch höherem Grade, tritt auf Gaben von 5—10 c.c. 10 % Alkohols hervor. Häufig sieht man bei diesen grossen Dosen auch eine von Zeit zu Zeit auftretende Unregelmässigkeit des Herzens und zwar derart, dass *eine* Herzkontraktion in einer Reihe regelmässiger Pulse grösser — was die Minimalhöhe anlangt, — kleiner, — was die Maximalhöhe betrifft — ist. Diesen Vorgang pflegen die Franzosen sehr treffend mit « faux pas du cœur » zu bezeichnen.

Kurve I.

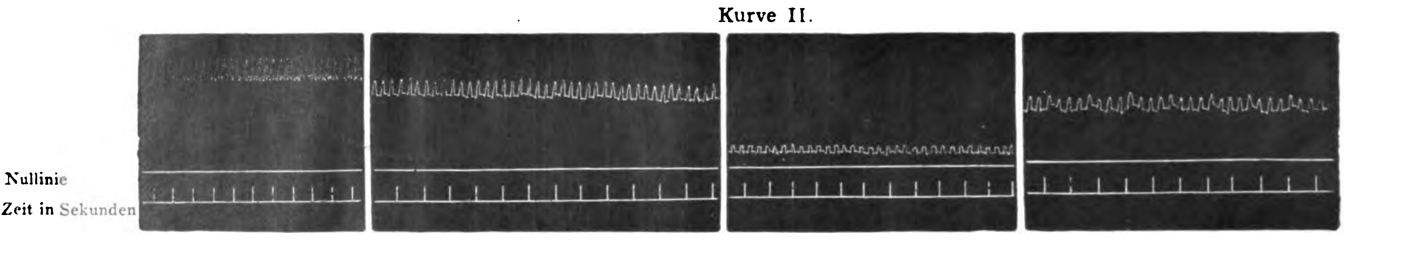


Bock'scher Versuch. 6 c.c. Alkohol 10 %. Faux pas du cœur.

Dauernd unregelmässiger Pulsschlag, Gruppenbildung der Pulse und ähnliches konnte bei diesen Dosen, ebenso wenig wie bei noch höheren, beobachtet werden. Einmal sahen wir während der Injektion eine Steigerung der Pulsgrösse auftreten, doch sind wir geneigt, dieselbe auf die Einverleibung einer grösseren Flüssigkeitsmenge an und für sich zu beziehen, da sie bei anderen Versuchen nicht zu konstatieren war.

Die Versuche mit 15 und 20 % Alkohol gaben ähnliche Resultate. Auf 1 c.c. 20 % Alkohols kann man schon nach 30 Sekunden eine geringfügige Senkung um 3 % des Anfangsdruckes nachweisen, die jedoch bald wieder verschwindet. 2 und 5 c.c. bewirken schon eine recht auffällige Drucksenkung, in einem Falle um 86 % des Anfangsdrucks, Verkleinerung der Pulshöhe und Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens. Bei Dosen über 5 c.c. 20 % Alkohols, wird manchmal der Puls auch ein wenig unregelmässig, doch tritt eine Erholung in der Mehrzahl der Fälle ein, je nach Höhe der Dosis bald früher, bald später, bald vollkommen, bald nur teilweise. Selbst nach 5 c.c. 20 % Alkohols und 9 c.c. 15 % Alkohols, können wir manchmal eine sogar auffallend schnelle Erholung eintreten sehen. Die Kurven 2 und 3 geben ein gutes Beispiel für diesen Vorgang, sowohl was die Schädigung des Herzens durch Alkohol, als auch die mehr oder minder vollständige Erholung des Herzens betrifft. Diese Rückkehr zur Norm ist nicht ohne weiteres verständlich und auch schwer zu erklären. Wenn der Alkohol im Blute bleiben würde, müsste eigentlich eine Reparation des geschädigten Herzens unmöglich sein, eine Tatsache, welche sich auch aus den Versuchen am Langendorff'schen Herzpräparat ergiebt (s. weiter unten). Man muss annehmen, dass der Alkohol sehr bald aus dem Blute wieder verschwindet; der einzige Weg, welcher ihm bei dieser Versuchsanordnung zur Verfügung steht, sind aber die Lungen, welche allein mit der Aussenwelt in Verbindung sind. In welcher Form er

Kurve II.



BOCK'scher Versuch : Einfluss von 5 c.c. 20 % Alkohols aufs isolierte Herz.

1. Normal. 2. 31 Sek. nach Beendigung der Injekt. 3. 12 Min. später. 4. Erholung nach weiteren 9 Min.

Kurve III.

Zeit in Sekunden
Nullinie

BOCK'scher Versuch : Schnelle Erholung nach Injektion von 8,5 c.c. 15 % Alkohols.

1. Normal. 2. Am Ende der Injekt. 3. 6 Min. später.

den Blutkreislauf verlässt, ob als Alkohol, oder schon abgebaut als CO_2 und H_2O, vermögen wir auf Grund unserer Versuche nicht zu sagen; unmöglich wäre es nicht, dass er diese Veränderung bei der Herzpassage erleidet.

Durch weitere Versuche stellten wir auch die tötliche Dosis für das Herz fest und fanden sie immer mit 10 c.c. 20 % Alkohols. Im folgendem ist eine Auswahl unserer Versuchsprotokolle wiedergegeben.

Protokollbeispiele zu den BOCK-HERING'*schen Versuchen.*

Versuch 11.

Kaninchen, 2500 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck (1) in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz (2)
3 h. 40′	Operation beendigt.				
3 h. 56′	Unmittelbar nach Ligatur der Aorta und A. vertebralis sind sämmtliche Reflexe erloschen.	15	9	6	240
3 h. 56′ 30″	Injektion von 1 c.c. 10 % Alkohols.	15	9	6	240
4 h. 2′ 30″	Injektion von 2 c.c. 10 % Alkohols in 25 Sek.	15	9	6	240
4 h. 3′		13	8	5	220
4 h. 4′		14	8	6	240

Versuch abgebrochen.

Versuch 13.

Kaninchen, 2500 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
7 h. 40′	Operation beendigt. Sämmtl. Reflexe erloschen.				
7 h. 45′		14	8	6	180
	Darauf Injekt. von 3 c.c. 10 % Alkohols in 50 Sek.				
7 h. 45′ 12″		11	7	4	170
7 h. 45′ 51″		13	7	6	180
7 h. 50′		14	7,5	6,5	170

(1) Der Blutdruck ist in diesen Versuchen mit Hülfe des GAD'schen Manometers aufgeschrieben.

(2) Die Pulsfrequenz ist auf ganze Minuten umgerechnet.

Versuch 14.

Kaninchen, 2350 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
11 h. 35′	Operation beendigt.				
12 h. 08′	Unterbindung der A. cervicalis und Aorta. Sämmtliche Reflexe erloschen.	16	9	7	120
12 h 08′ 32″	Injektion von 5 c.c. 10 % Alkohols in 37 Sek.	15	9	6	120
12 h. 09′		14	9	5	110
12 h. 10′		15	9	6	120
12 h. 21′	Injektion von 6 c c. 10 % Alkohols in 25 Sek.	15	9	6	120
12 h. 21′ 18″	Zeit der tiefsten Senkung.	10	6	4	110
12 h. 21′ 28″	Rasche Erholung.	15	9	6	140
12 h. 30′	Versuch abgebrochen.	15	9	6	120

Versuch 16.

Kaninchen, 2450 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
5 h.	Operation beendigt. Unterbindung sämmtlicher Hirnarterien und Erlöschen der Reflexe.				
5 h. 04′		19	14	5	230
5 h, 06′	9 c.c. 15 % Alkohols.				
5 h. 06′ 6″		19	14	5	220
5 h. 06′ 50″		16	12	4	210
5 h. 06′ 58″		16,5	13	4	220
5 h. 09′	Unterbrechung des Versuches u. Fortsetzung um	18	13	4—5	230
5 h. 45′		13	9	4	170
5 h. 45′ 20″	5 c.c. 15 % Alkohols.				
5 h. 45′	Allmähliches Sinken des Drückes. Leicht unregelmässiger Puls. Faux pas du cœur.				
5 h. 46′ 20″		7	5,5—6	1—2	160
5 h. 48′	Allmähliche Erholung. Versuch abgebrochen.	12	8	3,5	170

Versuch 10.

Kaninchen, 2250 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
4 h. 56′	Operation beendigt.				
5 h. 05′	Aortenligatur. Alle Reflexe erloschen.				
5 h. 08′		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 15″	Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohols.				
5 h. 08′ 21″		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 27″		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 33″		16,5	13,0	3	240
5 h. 08′ 41″		16,0	12,5	3	230
5 h. 08′ 56″	Versuch abgebrochen.	16,0	12,5	2,5—3	230

Versuch 17.

Kaninchen, 2250 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
11 h. 40′	Operation beendigt. Nach Ligatur sämmtlicher Hirnarterien Erlöschen der Reflexe.				
11 h. 45′		15	12	3	130
11 h. 45′ 30″	Injektion von 2 c.c. 20 % Alkohols in 50 Sek.				
11 h. 45′ 36″		15	12	3	120
11 h. 45′ 55″		15	12	3	120
11 h. 46′ 15″	Ende der Injektion.	14	11	2,5	110
11 h. 46′ 47″		10	8	2	95
11 h. 47′ 27″	Erholung.	13	9	3	100
	Bleibt einige Zeit unverändert.				
	Versuch abgebrochen.				

Versuch 15.

Kaninchen, 2750 gr.

Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
7 h. 30'	Operation beendigt.				
7 h. 33'	A. vertebralis ligiert. Reflexe verschwunden.				
7 h. 39'		15	12	3	180
7 h. 40'	Injektion von 5 c.c. 20 % Alkohols.				
7 h 40' 09"	Mehrere faux pas du cœur.				
7 h. 40' 10"		15	12	3	160
7 h. 40' 54"	Ende der Injektion	14	11	3	160
7 h 41' 34"	Kontinuierliches Sinken des Druckes	11	8	2,3	180
7 h. 52'	Tiefster Stand des Blutdrucks. Sinken desselben um 86 % des Anfangsmaximaldrucks. Beginn der Erholung.	2	1,5	0,5	170
8 h. 01'	Der Druck ist nur noch um 40 % gegen den Anfangsdruck vermindert. Die Temperatur in des Brusthöhle des Tieres beträgt nur noch 25°C.	9	7	2	170
	Versuch abgebrochen.				

Versuch 9.

Kaninchen, 2150 gr.

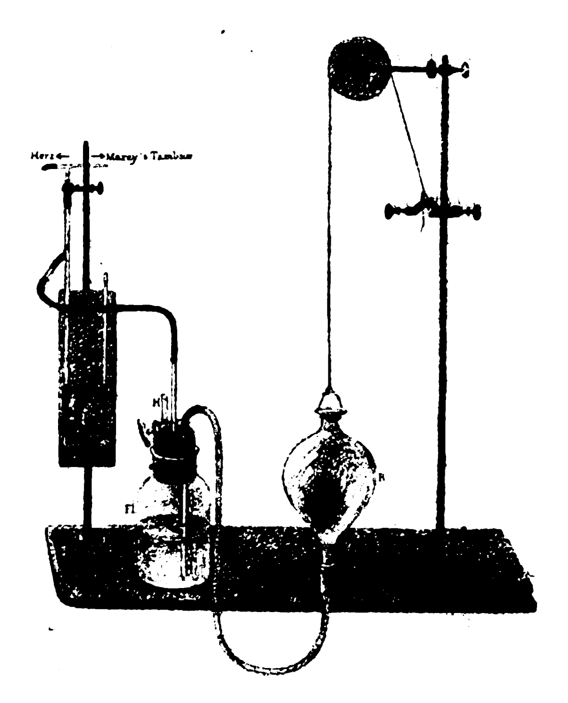
Zeit	Bemerkungen	Maximal-druck in mm.	Minimal-druck in mm.	Pulshöhe in mm.	Puls-frequenz
11 h. 05'	Operation beendigt.				
11 h. 12'	Nach Unterbindung der Hirnarterien Reflexe erloschen	14	10	4	130
11 h. 21'	10 c.c. 20 % Alkohols in 70 Sekunden.				
11 h. 22'		13	9	4	130
11 h. 23' 20"	Unter allmählicher Verlangsamung des Herzschlages, Verkleinerung der Pulshöhe und Sinken des Druckes bis zur Nullinie tritt der endliche Stillstand des Herzens ein.				

Die andere Methode, deren wir uns bedienten, um die Wirkung des Alkohols auf das isolierte Warmblüterherz zu studieren, war, wie oben schon gesagt, die LANGENDORFF's. Wir haben die von GOTTLIEB-MAGNUS angegebenen Verbesserungen der Methodik und deren Erfahrungen nicht ausser Acht gelassen und sie nach Möglichkeit verwertet. Im Anfang unserer Experimente hatten wir vielfach Misserfolge zu verzeichnen, entweder « flimmerte » das Herz gleich von Beginn an oder es tat dieses nach Einführung des von GOTTLIEB-MAGNUS empfohlenen Kautschukballons oder endlich es schlug überhaupt nicht. Das Flimmern des Herzens wird, wie wir beobachten konnten, oft dadurch hervorgerufen, dass bei der Isolierung des Herzens oder bei Einführung des Ballons die Vorhöfe zu stark verletzt werden. Um eine Verwundung des Herzens bei der Herausnahme desselben nach Möglichkeit zu vermeiden, haben wir immer das Herz zusammen mit den Lungen dem Brustkorb entnommen, indem wir die durchschnittene Trachea als Handhabe benutzten, ein Verfahren, welches LANGENDORFF nur für gewisse Fälle in Anwendung bringt. So gelingt es in der Tat, die Herzisolierung zu bewerkstelligen, ohne in Gefahr zu kommen, das Herz und besonders die Vorhöfe zu verletzen, ja fast ohne das Herz überhaupt berühren zu müssen. Wenn das Herz überhaupt nicht zu schlagen beginnt, so sind sicherlich die Kapillaren der A. coronaria durch Luftblasen versperrt. Manchmal, aber leider nur selten, kann man ein solches Herz noch retten, wenn man das Blut unter hohem Druck in die Aorta einströmen lässt, um so die Luft durch die Kapillaren durchzupressen. Man muss also ängstlich vermeiden, Luft in die Aorta gelangen zu lassen, worauf auch schon LANGENDORFF besonders aufmerksam gemacht hat. Man tut dies am besten, indem man die eingebundene Herzkanüle schon vor der Befestigung an den Dreiweghahn, welcher die Umschaltung der alkoholfreien auf alkoholhaltige Blutlösung vermittelt, mit Flüssigkeit füllt. In den weitaus meisten Fällen haben wir zur Durchströmung des Herzens eine Mischung von defibriniertem Blut und LANGENDORFF-RINGER-HUET'scher Lösung angewandt. Das Blut hierzu wurde nach der Vorschrift LANGENDORFF's und GOTTLIEB MAGNUS' von dem Tiere selbst gewonnen. Nur in einigen Fällen kam die LANGENDORFF-RINGER-HUET'sche Lösung ohne Zusatz von Blut zur Verwendung.

Nach dem Vorgange GOTTLIEB-MAGNUS' haben auch wir isotonische und isometrische Kurven vom Herzen aufzeichnen lassen, um ein vollständigeres Bild der Alkoholwirkung auf das isolierte Warmblüterherz zu bekommen, das Herz also unter den Bedingungen arbeiten lassen, welche in vivo möglich sind. Zur Registrierung der Herzkontraktionen wandten

auch wir einen Kautschukballon an, welcher in den linken Ventrikel eingeführt wird und durch Bleiröhren mit den Registrierapparaten in Verbindung steht.

Um isotonische Kontraktionen des Herzens zu erhalten, haben GOTLLIEB und MAGNUS den Bellows-Recorder von BRODIE (37), und einen eigens dazu konstruierten Gasometer benutzt, den ersteren, um bei niedrigem, den letzteren, um bei hohem Innendruck des Ballons und damit des Herzens, Registrierung der Herzkontraktionen zu erhalten. Wir haben eine einfachere Methode bei unseren Versuchen angewandt. Als Registrierapparat diente ein MAREY's Tambour, welcher mit einer ziemlich festen, aber sehr ausdehnungsfähigen Kautschukmembran überspannt war. Zwischen der in das Herz eingeführten Herzsonde und dem MAREY's Tambour war mittels zweier T Röhren ein Quecksilbermanometer M und eine Druckflasche Fl eingeschaltet, deren Einrichtung aus der folgende Skizze zu ersehen ist.



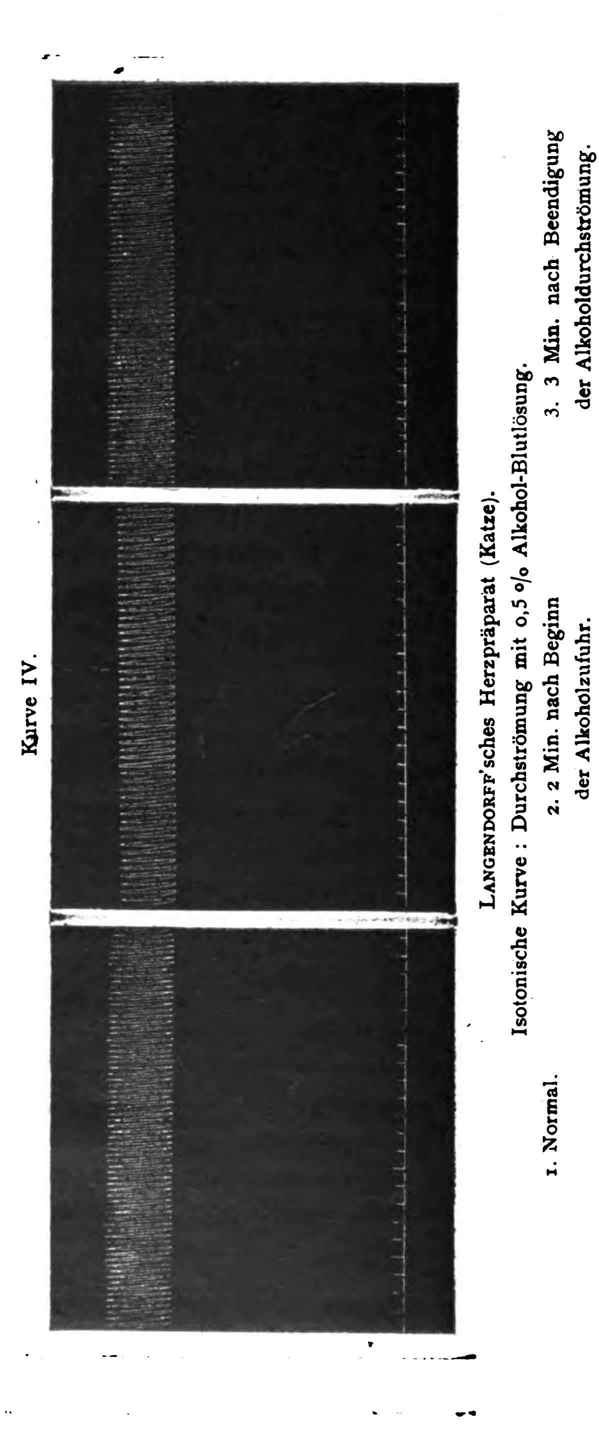
Durch Heben und Senken des Wasserreservoirs R konnten wir dem Kautschukballon einen willkürlichen Innendruck verleihen, welchen wir an dem eingeschalteten Quecksilbermanometer messen und ablesen konnten. Machte nun das Herz, oder besser gesagt, der linke Ventrikel, eine Kontraktion, so wurde nunmehr die Luft aus dem Ballon in das

Röhrensystem zur MAREY'schen Trommel, zum Quecksilbermanometer und, was das Wichtigste ist, auch zu der grossen Flasche Fl hingetrieben. Diese Luftmenge, welche den Ventrikelinhalt repräsentiert und beim Katzenherzen ungefähr 4 c.c. betragen mag — 1/800 des Körpergewichts, s. MUNK (38) —, verteilte sich nunmehr auf die grosse Quantität von Luft in dem Röhrensystem und in der Flasche Fl, welche einen Inhalt von 500 c.c. hatte und nur zur Hälfte ungefähr mit Wasser gefüllt war. Der Druck in dem ganzen System änderte sich nun durch eine Ventrikelsystole kaum um ein mm. Quecksilber, was wir am Manometer konstatieren konnten; d. h. das Herz arbeitete auch bei seiner Kontraktion unter demselben ihm anfangs erteilten Innendruck, also unter isotonischen Bedingungen. Anders ausgedrückt, der Ventrikel konnte sein gesammtes Luftquantum exprimieren, ohne Widerstand zu finden (höchstens 1 mm. Hg.) Die so erhaltenen Kontraktionen sind fast reine Volumen-Aenderungen des Ventrikels, ohne grössere, in die Wagschale fallende Druckschwankungen. Wenn sich die Luftmenge im Kautschukballon auf eine zu grosse Luftquantität in Fl verteilte, so war es möglich, dass man gar keinen Ausschlag an der MAREY'schen Trommel bekam. Durch Oeffnung des Hahnes H, an dem dritten Glasrohr der Flasche Fl konnte man es bewerkstelligen, dass nunmehr jeweils so viel Flüssigkeit aus dem Wasserreservoirs R nach Fl strömte und das Luftquantum so weit beschränkt wurde, bis der Schreibhebel an der MAREY'schen Trommel deutliche Ausschläge zeigte, das Manometer aber kaum Druckschwankungen registrierte. Mit Hilfe dieses Apparates war es möglich, isotonische Kurven mit einem Innendruck von 4 bis 80 mm. Hg aufzunehmen. Wie aus dem Gesagten hervorgeht, wurde die Registrierung auf dem Wege der Lufttransmission bewerkstelligt.

Im Gegensatz hierzu bedienten wir uns, um isometrische Kurven zu erhalten, nicht der Lufttransmission, wie es GOTTLIEB und MAGNUS taten, weil mit Hilfe dieser Methodik keine reinen isometrischen Zuckungen möglich sind. Bei der grossen Kompressibilität der Luft, besonders bei niedrigem Druck im Kautschukballon, bewirkt das Herz bei seiner Kontraktion nicht allein eine Druckänderung in dem verhältnissmässig langen Röhrensystem bis zum Registrierapparat, sondern erfährt auch eine Form- und Volumenänderung des Ventrikels. Wir füllten daher zur Aufnahme isometrischer Kurven, das ganze Röhrensystem einschliesslich des Kautschuckballons und des Registrierapparates mit luftblasenfreiem Wasser und benutzten zur Registrierung das GAD'sche Manometer. So gelang es uns in der Tat, wirkliche isometrische Kurven zu erhalten, soweit dies möglich erscheint.



Kurve IV.



Langendorff'sches Herzpräparat (Katze).

Isotonische Kurve: Durchströmung mit 0,5 % Alkohol-Blutlösung.

1. Normal.
2. 2 Min. nach Beginn der Alkoholzufuhr.
3. 3 Min. nach Beendigung der Alkoholdurchströmung.

Zu unseren Versuchen, welche im übrigen nach der Methode GOTTLIEB-MAGNUS angestellt worden sind, haben wir sowohl Hunde- als auch Katzenherzen verwandt, ohne einen wesentlichen Unterschied in ihrem Verhalten gegenüber dem Aethylalkohol wahrnehmen zu können Die Versuche ergaben folgendes (1) :

0,3 % Alkohol-Blutlösungen lassen das Warmblüterherz im wesentlichen intakt, die Pulshöhe bleibt dieselbe, die Pulsfrequenz ändert sich ebenfalls nicht. Nur in einem Falle konnten wir während der Alkoholdarreichung eine geringe Frequenzzunahme von 19 auf 21 Pulsen in 10 Sekunden bemerken, welche nach Durchleitung der alkoholfreien Blutlösung wieder verschwand.

0,4 % Alkohol-Blutlösungen brachten aber schon einen schädigenden Effekt hervor. Die Pulsfrequenz nahm zwar noch nicht ab, dagegen sank die Pulshöhe schon recht merkbar.

0,5 % Alkohol-Blutlösungen hatten ungefähr dieselbe Wirkung, was die Pulshöhe anlangt, aber ausserdem war auch immer die Schlagfolge des Herzens verlangsamt, in einem Falle sank sie von 31 auf 24 in 10 Sekunden, um sich sofort wieder auf die alte Höhe zu erheben, nachdem die Umschaltung auf alkoholfreie Nährflüssigkeit vorgenommen war. (Kurve IV.)

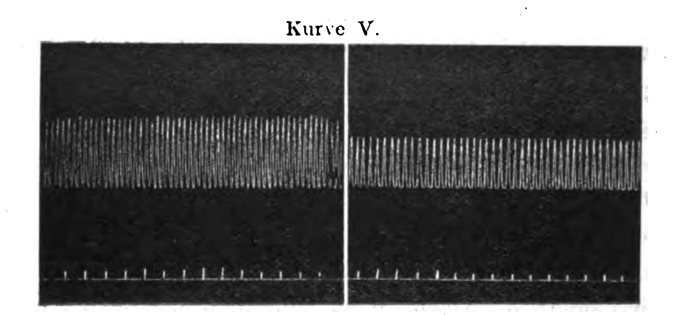
1 % Lösungen haben natürlich einen noch erheblicheren schädigenden Einfluss auf die Herztätigkeit, sowohl was die Pulshöhe als auch die Frequenz anlangt. Wenn aber auch z. B. die Pulshöhe von 10 auf 6 mm. bei dieser Konzentration herabging, so schlug doch das Herz immer noch recht kräftig und im allgemeinen auch regelmässig weiter. (Kurve V.)

Ueberhaupt konnte man konstatieren, dass die Konzentrationen von 0,4 bis 1 % einfach die Herztätigkeit einschränkten, das Herz erschlafftte vielleicht in der Diastole etwas weniger stark als vorher, und besonders die Systole wurde in ihrer Ausgiebigkeit kleiner, je nach Höhe der Konzentration an Alkohol mehr oder weniger. Wenn es zu sagen erlaubt ist, die Herztätigkeit wurde durch den Alkohol gewissermassen auf ein niedrigeres Niveau eingestellt.

(1) Die Dosen, welche hier angegeben sind, beziehen sich auf ziemlich verdünnte Blutlösung mit modifizierter RINGER'scher Lösung. Ueber die Dosen in unverdünntem Blut, s. Anhang dieser Arbeit.



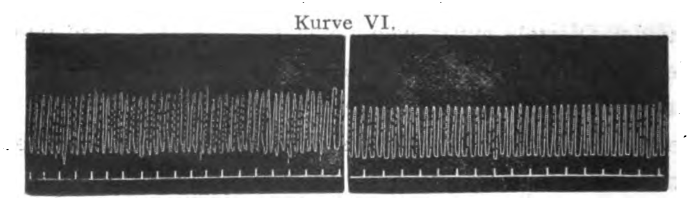
Kurve V.



LANGENDORFF'sches Herzpräparat. Katzenherz.
Isotonische Kurve. Durchströmung mit 1 % Alkohol-Blutlösung.
1. Normal. 2. 8 Min. nach Beginn der Alkoholdurchströmung.

Ausserdem konnten wir wahrnehmen, dass der schädigende Einfluss des Alkohols stärker hervortrat, wenn der Anfangsdruck ein höherer war. Dagegen konnten wir nicht die Beobachtung machen, dass 0,3 % Alkohol-Blutlösungen bei hohem Innendruck schon einen schädigenden Einfluss ausgeübt hätten, und geringere Konzentrationen als 2 % den Tod veranlasst hätten. Unregelmässigkeit der Herzkontraktionen trat wohl manchmal auf, doch dürfen wir dieselbe kaum auf Alkoholwirkung zurückführen, da sie in den meisten Versuchen nicht zu bemerken war. Die schädigende Wirkung des Alkohols setzte allmählich ein, bildete sich nach mehreren Sekunden zur vollen Höhe aus, und blieb nunmehr auf diesem Niveau stehen (1).

Kurve VI.



Isoliertes Katzenherz nach LANGENDORFF. Isometrische Kurve. 1 % Alkohol-Blutlösung.
1. Normal. 2. 2 Min. nach Beginn der Alkoholzufuhr.

(1) Es soll hierbei erwähnt werden, dass man öfters nach der Umschaltung auf ein anderes Blutreservoir im GOTTLIEB-MAGNUS'schen Apparat eine Vermehrung der Pulsgrösse bemerken kann, welche man jedoch nicht auf Alkoholwirkung beziehen darf. Sie kommt dadurch zu stande, dass bei einem gewissen Ausströmungsdruck des Blutes aus dem Reservoir der Druck auf der Seite, welche mit dem Herzen in Verbindung



Dieses Verhalten der Alkoholwirkung tritt sowohl auf den isotonischen wie den isometrischen Kurven hervor, mit anderen Worten: durch dieselben Konzentrationen der Alkoholblutlösungen werden in demselben Umfang die normalen Druck- und Volumensänderungen des Herzens modifiziert.

Die Betrachtung der isotonischen und isometrischen Kurven lässt auch einen hinreichend genauen Schluss auf die Verminderung der *Herzarbeit* unter Alkoholeinwirkung zu, und aus diesem Grunde haben wir keine besonderen Experimente in dieser Hinsicht angestellt, wiewohl unsere Versuche keinen zahlenmässigen Ausdruck für die Veränderung der Herzarbeit darbieten.

Des weiteren ist dann die tötliche Dosis ermittelt worden, d. h. der Prozentgehalt der Blutlösungen an Alkohol, welcher nach kürzerer oder längerer Zeit einen Stillstand des Herzens eintreten lässt. In Uebereinstimmung mit BOTSCHAROV, aber im Gegensatz zu LOEB, welcher angiebt, dass das Herz noch bei 2 % Alkoholgehalt des Blutes kräftig schlage, haben wir gefunden, dass diese Konzentrationen schon nach 10 Minuten langer Durchströmung des Herzens diastolischen Herzstillstand hervorrufen (1). Aber selbst dann ist es immer möglich, das Herz wieder zum regelmässigen Schlagen zu bringen, wenn man alkoholfreie Blutlösung durchströmen lässt. Eine vollkommene Erholung findet jedoch dann nicht mehr statt.

Bei niedrigeren Konzentrationen tritt dagegen immer eine vollkommene Reparation des Herzens ein, welche sogar auffallend schnell nach Durchströmung mit alkoholfreiem Blut zu bemerken ist (Kurve 4). Man kann sich diese schnelle Erholung auf Grund unserer heutigen Kenntnisse vorläufig in der Weise erklären, dass der Alkohol zu der Muskelsubstanz

---

steht, sich vermindert, da das Blut ja aus der V. coronaria ausströmen kann, während das Blut auf der anderen Seite, welches am Abfliessen durch den Dreiweghahn gehindert wird, in seiner ganzen Ausdehnung bis zum Hahn unter dem Ausströmungsdruck der Sauerstoffbombe steht. Wird nun der Dreiweghahn plötzlich und schnell umgeschaltet, so strömt im Anfang das Blut unter einem höheren Druck in das Herz ein als vorher. Und SCHIRRMACHER (39) hat nachgewiesen, dass Erhöhung des Durchblutungsdruckes die Pulsgrösse steigert.

(1) Es soll hierbei ein abweichendes Versuchsergebnis nicht verschwiegen werden, nämlich dass wir in zwei unserer Versuche keinen diastolischen, sondern einen mehr systolischen Herzstillstand beobachtet konnten. Nach Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung begann das Herz wieder zu schlagen, indem sich die Diastolen von Neuem ausbildeten. Wie dieses Phänomen zu erklären ist, kann nicht gesagt werden.

Natürlich gilt dies nur für verdünnte Blutlösungen, über die Alkoholdosen im unverdünnten Blut, s. Anhang, S. 375.



nur in eine lockere, sehr wenig stabile Beziehung tritt, (gleichgültig ob diese chemischer oder physikalischer Natur ist), ohne eine eigentliche Alteration des Muskelparenchyms zu verursachen. Dieses Verhalten ermöglicht es dann, dass die alkoholfreie Blutlösung die geringe Menge Alkohols, welche in die Muskelsubstanz eingedrungen ist, mit grosser Leichtigkeit wieder verjagt. Der Alkohol scheint auch in der Tat nur eine geringe Verwandtschaft zu der Muskelzelle zu besitzen, wenigstens geht das aus den Arbeiten verschiedener Autoren hervor, unter anderen in neuester Zeit aus der eines russischen (40) welcher die Alkoholmengen in den Organen der Versuchstiere bestimmte, die einige Zeit nach der Alkoholdarreichung getötet worden waren. In der Muskelsubstanz wurde nur ein kleiner Bruchteil des eingegebenen Alkohols wiedergefunden, während der Hauptanteil im Gehirn und in zweiter Linie in der Leber enthalten war. Diese Resultate stimmen auch sehr gut mit dem Versuchen MEYERS (41) über die Alkoholnarkose überein.

Es entsteht nun die berechtigte Frage, ob die Versuche am isolierten Warmblüterherzen nach der Methode von BOCK-HERING und der von LANGENDORFF übereinstimmende Resultate gegeben haben.

Wir haben gesehen, dass im BOCK'schen Versuch 2 c.c. 10 % Alkohols, also 0,2 gr. reinen Alkohols, eine Schädigung hervorgerufen haben. Man kann nun annehmen, dass bei dieser Versuchsanordnung 25 c.c. Blut in dem Herz-Lungenkreislauf vorhanden sind, und zwar auf Grund folgender Berechnung : Durchschnittlich 1/14 des Gesammtblutes befindet sich nach HEGER und SPEHL (42) in den Lungen, d. h. bei einem 2500 gr. schweren Kaninchen zirka 10 c.c.; in jedem Ventrikel 1/800 des Körpergewichts oder ungefähr 6,5 c.c. in beiden Herzkammern zusammen(1); rechnen wir noch schätzungsweise 3,5 c.c. zirkulierenden Blutes in den Vorhöfen und dem Anfangsteil der Vv. cavae, sowie 5 c.c. im Anfangsteile der Aorta, den beiden Karotiden und dem BOCK'schen Widerstandsapparat hinzu, so erhalten wir die obengenannte Zahl. Dies würde also einen Prozentgehalt des Blutes von ungefähr 0,8 % Alkohol ausmachen. In den LANGENDORFF'schen Versuchen aber haben wir 0,4 % Alkoholgehalt des Blutes als minimal schädliche Dosis gefunden. Für die minimal tötliche Dosis zeigen sich ähnliche Differenzen, 4 % bei der BOCK'schen, 2 % bei der LANGENDORFF'schen Methode.

---

(1) Nach eine neueren Arbeit von PLUMIER : *La circulation pulmonaire chez le chien.* (Archives internat. de Physiolog. Bd. I, S. 176), enthalten Herz und Lungen zusammen 1/7 des Gesammtblutes, in unserem Falle also auch nach dieser Berechnung ungefähr 25 cc.



Diese beiden Versuchsergebnisse scheinen sich also zu widersprechen. In Wirklichkeit aber, können sie sehr gut mit einander in Einklang gebracht werden, wenn man die verschiedene Art der Einverleibung des Alkohols, die grosse Schnelligkeit der Elimination des Giftes im Bock'schen Versuch und die Möglichkeit einer Fixation des Alkohols bei dem Durchgang durch den kleinen Kreislauf in Rechnung zieht (1). Wenn man die Alkoholmengen bestimmen würde, welche vom Herzen im Augenblick seines Stillstandes aufgenommen worden sind, so würde man wahrscheinlich in beiden Versuchsanordnungen zu denselben Resultaten gelangen.

Ausser der Frage, welche wir eben zu beantworten unternommen haben, drängte sich im Anschluss an unsere Versuche noch eine andere auf. Obwohl wir durch reinen Alkohol weder mit Hilfe der Bock'schen noch der Langendorff'schen Einrichtung eine exzitierende Wirkung des Alkohols aufs Herz nachweisen konnten, so war es a priori nicht ausgeschlossen, eine solche vielleicht unter dem Einfluss alkoholhaltiger Getränke zu erhalten. In einigen, allerdings nur wenigen Versuchen, konnten wir indes konstatieren, dass weder Branntwein in Form des hier Genièvre benannten Schnapses, noch Wein eine Steigerung der Tätigkeit des isolierten Herzens hervorzubringen im stande sind, fast schien es sogar als ob der Alkohol in dieser Form stärkere toxische Eigenschaften auf das Herz entwickele als in reinem Zustande.

Protokollbeispiele der Versuche am isolierten Herzen nach der Methode Langendorff's.

I. — ISOTONISCHE KURVEN.

Versuch 22.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 9 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 39 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,8°C.
Temp. der das Herz umgebenden Luft : 38,5°C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
5 h. 20'	Beginn mit alkoholfreier Blutlösung.	4	19 in 10 Sekunden.
5 h. 23'	Durchströmung mit 0,3 % Alkohol-Blutlösung.	4	19 » » »
5 h. 26'		4	21 » » »
5 h. 27'	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösg.		
5 h. 29'		4	20 » » »

Versuch abgebrochen (nach weiteren 10 Minuten).

(1) s. darüber auch Anhang.



Versuch 30.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck in Herzballon : 10 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 35 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,6°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 39,7° C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
5 h. 36′	Beginn. Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	7,5	12 in 10 Sekunden.
5 h. 40′	Durchströmung mit 0,3 °/o Alkohol-Blutlösung		
5 h. 41′		7,5	12 » » »
5 h 42′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösg.	7,5	12 » » »

Mehrmalige Umschaltung auf alkoholhaltige Blutlösung ergiebt dieselben Resultate. Versuch schliesslich abgebrochen.

Versuch 35.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 10 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 39 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,4°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,6°C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
11 h. 29′	Beginn. Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung.		
11 h. 31′	Kommunikation mit der Druckflasche ist aus Zufall unterbrochen	23	21 in 11 Sekunden
11 h. 33′	Durchströmung mit 0,4 °/o Alkohol-Blutlösung	19	21 » » »
11 h. 39′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösung	23	21 » » »
11 h. 40′	Kommunikation mit der Druckflasche hergestellt	7	21 » » »
11 h. 40′ 20″ – 11 h. 50′	Durchströmung mit 0,4 °/o Alkohol-Blutlösung	5	21 » » »

Versuch 34.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 64 mm. Hg,
Ausströmungsdruck des Blutes : 39 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 40,0°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,9°C.

Zeit	Bemerkungen	Höhe der Pulse in mm.	Frequenz der Herzschläge
12 h. 24′	Beginn. Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	9	26 in 10 Sekunden
12 h. 30′	Durchströmung mit 0,5 % Alkohol-Blutlösung.		
12 h. 32′		5	23 » » »
12 h. 34′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutlösg.	5	22 » » »
	Nunmehr vergrössert sich der Puls wieder, die Pulsfrequenz steigt, und beide erreichen die frühere Höhe.		
12 h. 36′	Versuch beendigt	9	26 » » »

Versuch 38.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 5 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 70 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,0°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,9°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
12 h. 14′	Beginn der Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	10	30 in 10 Sekunden.
12 h. 15′	Durchströmung mit 0,5 % Alkoholblutlösung		
12 h. 16′		8	24—25 » » »
12 h. 19′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutflüssigkeit.		
12 h. 21′		10	29 » » »
	s. Kurve IV.		

Mehrmalige Wiederholungen der Umschaltung ergeben dieselben Resultate.

Versuch 41.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 15 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 40 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,8°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,8°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
6 h. 29′	Durchströmung ohne Alkohol	10	35 in 10 Sekunden.
6 h. 34′	Durchströmung mit 1 °/o Alkohol-Blutlösung.		
6 h. 44′		7	27 » » »
6 h. 48′		7	27 » » »

Versuch abgebrochen.

Versuch 37.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 10 mm. Hg.
Ausströmungsdruck des Blutes : 38 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 39,0°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,4°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
5 h. 00′	Durchströmung mit alkoholfreier Blutflüssigkeit.		
5 h. 04′		14	14 in 10 Sekunden
5 h. 07′	Durchströmung mit 2 °/o Alkohol-Blutlösung.		
5 h. 08′		13	12 » » »
5 h. 09′	Kontinuierlicher Abfall der Pulshöhe	11—9	10 » » »
5 h. 11′		3	9 » » »
5 h. 12′	Diastolischer Herzstillstand	0	0 » » »
5 h. 13′	Umschaltung auf alkoholfreie Blutflüssigkeit.		
5 h. 22′		4	10 » » »

Versuch abgebrochen.

II. — ISOMETRISCHE KURVEN.

Versuch 45.

Isoliertes Katzenherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 35 mm. Hg.
Ausströmungsdruck der Blutlösung : 49 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,6°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 39,3°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
10 h. 29′	Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung.		
10 h. 30′		9	26 in 10 Sekunden.
10 h. 31′	Durchströmung mit 0,6 °/o Alkohol-Blutlösung	7	26 » » »
10 h. 35′		7	23 » » »
10 h. 54′		7	23 » » »

Versuch abgebrochen.

Versuch 47.

Isoliertes Hundeherz. — Anfangsdruck im Herzballon : 38 mm. Hg.
Ausströmungsdruck der Blutlösung : 40 mm. Hg.
Temperatur der Blutlösungen : 38,3°C.
Temperatur der das Herz umgebenden Luft : 38,3°C.

Zeit	Bemerkungen	Pulshöhe in mm.	Frequenz der Herzschläge
12 h.	Durchströmung mit alkoholfreier Blutlösung	10	21 in 10 Sekunden.
12 h. 03′	Durchströmung mit 1 °/o Alkohol-Blutlösung	6,5	17 » » »
12 h. 08′		2	15 » » »
12 h. 12′	Diastolischer Herzstillstand.		

II. Indirekte Wirkung des Alkohols auf das Herz.

(Einfluss auf die Vasomotion und das Herznervensystem.)

Langendorff und seine Schüler haben gezeigt, einen wie grossen Einfluss die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kranzgefässen des Herzens, seine Durchblutung also, auf die Tätigkeit desselben ausübt.

SCHIRRMACHER (39) konstatiert auf Grund seiner Versuche die Tatsache, dass die Steigerung des Druckes, unter welchem das Blut in die A. coronaria einströmt, eine Vergrösserung der Kontraktion oder was dasselbe ist, eine « Verstärkung der Herztätigkeit zur Folge hat », während die Schlagfolge des Herzens nur in geringem Grade beeinflusst wird.

Aus dieser Tatsache ergiebt sich ohne weiteres, dass Substanzen, welche einen pharmakodynamischen Effekt auf die Vasomotion ausüben, damit auch indirekt die Herztätigkeit in Mitleidenschaft ziehen. Steigt oder sinkt durch ein solches Agens der Druck im Aortensystem, so vergrössert oder vermindert sich auch der Druck in den Kranzgefässen und zu gleicher Zeit das Mass der Herztätigkeit, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die Lichtung der Koronargefässe unter dem Einfluss dieses Agens keine Veränderung erleidet. Nach den Versuchen von LOEB bleiben aber in der Tat die Kranzgefässe, wenigstens des isolierten Herzens, vom Alkohol unbeeinflusst.

Aus diesen Gründen war es deshalb wichtig zu untersuchen, welchen Einfluss der Alkohol auf den Kontraktionszustand der Gefässe oder, was dasselbe ist, den Druck im Aortensystem ausübt, weil dadurch eben indirekt auch die Herztätigkeit Veränderungen erleidet.

Aus der Litteratur, welche wir im Anfang unserer Arbeit erwähnt haben, ergiebt sich auch, dass für gewöhnlich im Beginn der Alkoholwirkung eine Steigerung des Aortendrucks durch Reizung des vasomotorischen Zentrums angenommen wird, und dass weiterhin bei höheren Dosen eine Blutdrucksenkung durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums zu stande kommen soll. Die Arbeiten, welche sich mit diesem Gegenstande befassen, hier ausführlich zu zitieren, dürfte unnötig erscheinen. Während z. B. BINZ (16) anzunehmen scheint, dass eine Reizung des vasomotorischen Zentrums statthat, eine Ansicht, der sich die Mehrzahl der Autoren anschliesst, glaubt SCHMIEDEBERG (17) auf Grund der Arbeiten von VON DER MÜHLL und JAQUET (43), dass eine Steigerung des Aortendrucks durch Exzitation des vasomotorischen Zentrums noch nicht erwiesen sei.

Dieser Zwiespalt der Ansichten stellte uns auch hier vor die Notwendigkeit, durch wiederholte Tierversuche, eigne Anschauungen von der Alkoholwirkung auf die Vasomotion zu gewinnen.

Unsere Versuche befassten sich zunächst damit, durch Blutdruckmessungen den allgemeinen Einfluss des Alkohols auf den Aortendruck des intakten Tieres zu studieren und dann die gewonnenen Resultate durch weitere Experimente zu analysieren. In diesen Versuchsreihen, welche wir

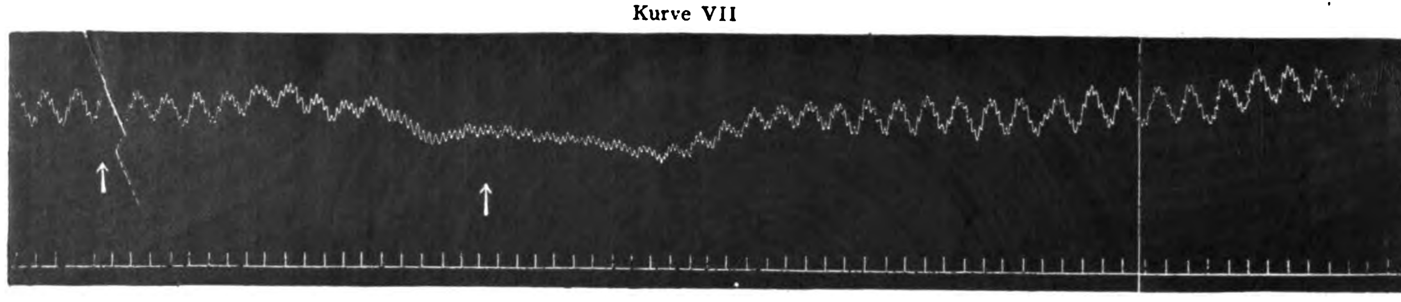
an Hunden und Kaninchen anstellten, kamen aus schon gelegentlich der Bock'schen Versuche erwähnten Gründen 20 % Alkohollösungen zur Verwendung und zwar in Mengen, welche bereits deutliche Erscheinungen am Gefässystem hervorriefen, aber noch nicht als schwer toxische bezeichnet werden dürfen. Die Einverleibung des Alkohols geschah auf dem Wege der intravenösen Injektion, gewöhnlich in die V. jugularis, in einigen Fällen in die V. cruralis und ferner mittels der Magensonde durch Einführung in den Magen. Letztere Versuchsreihe soll aber nicht berücksichtigt werden, da sie nur schwer zu deutende Resultate giebt. Offenbar tritt bei Einführung des Alkohols in den Magen von *Tieren* eine Reizung der Magenschleimhaut auf, deren Folgen sich nicht hätten übersehen lassen. In mehreren Versuchen, welche wir zu einem anderen Zweck ausführten, konnten wir auch in der Tat konstatieren, dass schon 50 c.c. 20 % Alkohols an drei aufeinander folgenden Tagen in den Magen hungernder Kaninchen gebracht eine akute Gastritis mit Blutextravasaten in der Schleimhaut verursachten. Aehnliche Gründe bestimmten uns auch, von subkutanen Injektionen Abstand zu nehmen, weil hier ebenfalls Reflexwirkungen durch Reizung zentripetaler Nerven die Versuchsresultate getrübt hätten.

Die bei diesen Experimenten erzielten Ergebnisse, deren Details aus den beigegebenen Protokollbeispielen hervorgehen, sind etwa folgende:

Schon bei Dosen von 3 und 5 c.c. trat bei langsamer Injektion gewöhnlich folgendes Verhalten des Blutdruckes in Erscheinung. Wenige Sekunden nach Beginn der Injektion geht der Druck um ein weniges in die Höhe, wobei die Atemschwankungen des Blutdrucks kleiner werden; gegen Ende der Injektion verlieren sich diese ganz, der Aortendruck zeigt eine recht beträchtliche Senkung (um ungefähr 12 %) und gleichzeitig nimmt auch die Pulszahl um zirka 10 % ab. Bald aber steigt der Druck wieder an, die Pulszahl erreicht von neuem ihre frühere Höhe, und die Atemschwankungen des Blutdrucks sind nunmehr wieder deutlich ausgeprägt. Der Aortendruck indessen hat nicht nur seine frühere Höhe zurückgewonnen, sondern er hat sogar das ehemalige Niveau um durchschnittlich 8 % überschritten. Diese Drucksteigerung hält ungefähr 3—5 Minuten an; nach dieser Zeit fällt er wieder auf die frühere Höhe herab. Die beigefügte Kurve VII giebt diese Druckänderungen deutlich wieder Dass dieselben nicht auf die Injektion selbst und die Einführung einer gewissen Flüssigkeitsmenge in den Kreislauf zurückzuführen sind, haben wir oftmals konstatieren können, indem wir bei derselben Injektionsdauer Ringer'sche Lösung in die Vene injizierten, ohne eine Aenderung des Blutdrucks oder des Pulses wahrnehmen zu können.



Kurve VII



Blutdruckversuch. BOEHM'sches Quecksilbermanometer. 5 c.c. **Alkohol** 20 %.

Die Abszisse liegt in **Wirklichkeit** 36 mm. tiefer. **Zeit** in Sekunden.

a. I. **Stadium : geringe Steigerung.**

b. II. **Stadium : Blutdrucksenkung, Verlangsamung der Pulsfolge, Verschwinden der Atemschwankungen.**

c. III. **Stadium : Erneute Steigerung des Aortendrucks um** 8 % **über die Norm.**

Wie sind nun die durch Alkohol hervorgerufenen Bewegungen des Aortendruckes und die Modifikationen des Pulses zu erklären oder, präziser ausgedrückt, in welchem Masse sind die drei Hauptfaktoren, welche den Blutdruck bedingen, Schlagvolumen des Herzens, Schlagfolge desselben und Kontraktionszustand der Gefässe an diesen Druckänderungen beteiligt?

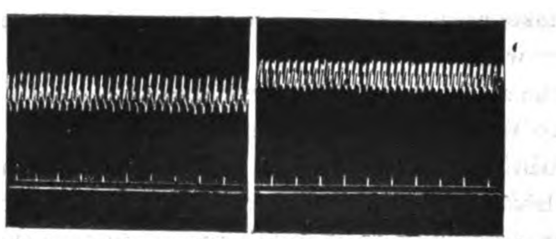
Wenn wir uns zunächst das zweite Stadium der Alkoholwirkung fortdenken, so sehen wir eine Blutdrucksteigerung, welche mit Sicherheit, wie unsere Versuche am isolierten Warmblüterherzen im ersten Teile unserer Arbeit zeigen, nicht vom Herzen an sich hervorgerufen werden. Aus den Blutdruckversuchen selbst wissen wir, dass die Schlagfolge des Herzens zur Zeit der Blutdrucksteigerung nicht vermehrt ist. Somit sind wir gezwungen, den dritten Faktor für die Steigerung im Aortensystem verantwortlich zu machen, den Kontraktionszustand der Arterien, welche sich unter Alkoholwirkung verengert haben müssen.

Da wir durch weitere Versuche feststellen konnten, dass der Alkohol selbst in viel höheren Dosen als den hier gebrauchten, das vasomotorische Zentrum nicht vollkommen paralysiert, sondern dieses sogar während der *Alkoholnarkose* noch reaktionsfähig bleibt, so war eine vorhergehende Erregung des vasomotorischen Zentrums als Ursache der Blutdrucksteigerung a priori nicht auszuschliessen. Mit dieser Annahme durften wir uns aber nicht ohne weiteres begnügen, sondern mussten auch an eine mehr periphere Aktion des Alkohols denken. Um diese Frage zu untersuchen, schalteten wir zunächst den Einfluss des vasomorischen Zentrums aus, und zwar erreichten wir dieses Ziel, indem wir einerseits sämmtliche Hirnarterien unterbanden und in anderen Versuchen das Rückenmark durchschnitten. Um das Herz bei der Unterbindung sämmtlicher Hirnarterien mit Sicherheit längere Zeit schlagen lassen zu können, bedienten wir uns der Bock'schen Methode der Herzisolierung, selbstverständlich jedoch ohne Unterbindung der Aorta descendens. Auf diese Weise gelang es uns in der Tat, das Tier unter vollkommener Ausschaltung des Hirns und des verlängerten Markes für unsere Versuche zu benutzen. Diese Methode scheint auch noch den Vorzug vor der Durchschneidung des Rückenmarks zu verdienen, weil sie das Ziel ohne eigentliche Verletzung der genannten Teile des Nervensytems erreicht. Ein Nachteil besteht allerdings darin, dass sie komplizierter als die einfache Durchschneidung des Rückenmarks ist.

In beiden Versuchsanordnungen tritt unter Alkoholeinwirkung eine erhebliche Steigerung des Blutdrucks um ungefähr 20 % auf, wie beifolgende Kurve VIII deutlich zeigt.



Kurve VIII.



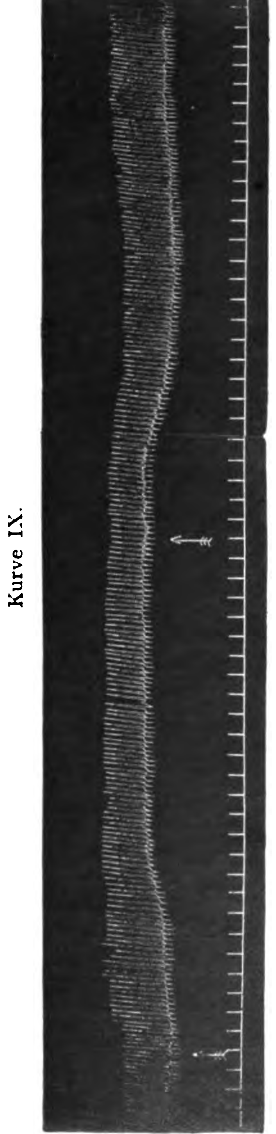
Ausschaltung des Hirns und des verlängerten Marks durch Unterbindung sämmtlicher Hirnarterien. (GAD'sches Manometer). Blutdrucksteigerung 20 %.

a. Normal. *b*. 1 1/2 Min. nach Beendigung der Injektions von 10 c.c. 20 % Alkohols.

War nunmehr im einfachen Blutdruckversuch am intakten Tiere eine Steigerung des Aortendrucks um durchschnittlich 8 % zu konstatieren, so betrug sie hier 20 % und mehr. Sie war sogar so überraschend gross, dass sich uns die Annahme aufdrängte, es sei gleichzeitig durch Fortfall des vasomotorischen Zentrums ein inhibitiver Mechanismus ausgeschaltet worden, etwa derart, dass nach Unterdrückung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata die vasomotorischen Unterzentren im Rückenmark in volle Tätigkeit getreten seien, und diese wären es denn, welche durch Alkohol gereizt eine erhöhte Gefässkonstriktion hervorriefen. Diese Annahme aber mussten wir ebenfalls als nicht begründet fallen lassen, weil wir diese Blutdrucksteigerung auch nach Durchschneidung und gleichzeitiger *Zerstörung* des Rückenmarks erhielten (Kurve IX).

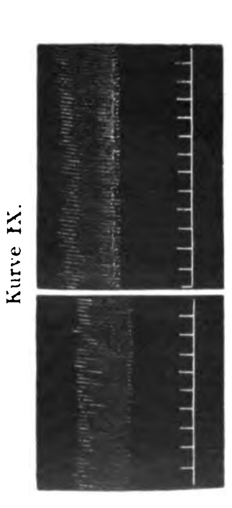
Jetzt blieben nur noch zwei Möglichkeiten übrig, welche die Blutdrucksteigerung unter Alkoholeinfluss erklären konnten. Einmal konnten die Gefässe selbst die Angriffsstelle des Alkohols bilden und hier eine lokale Gefässkontraktion hervorgerufen werden, oder Ganglienzellen und Ganglienzellenhaufen des weitverzweigten sympathischen Geflechts des Abdomens, Splanchnikusgebiet, waren die Urheber der gesehenen Vasokonstriktion. Den Einfluss auf die sympathischen Ganglienzellen dieses Nervengebietes zu studieren, ist vorderhand mangels einer geeigneten Methode noch nicht möglich, desto leichter ist es dagegen, einen etwaigen direkten lokalen Einfluss des Alkohols auf die Gefässe durch Durchblutungsversuche an isolierten, überlebenden Organen zu erhalten. Wir wählten dazu die Nieren und die hintere Extremität von Kaninchen. Die in dieser

Kurve IX.



1. Zerstörung des Rückenmarks. Blutdrucksteigerung um 19 °/o auf 6 c.c. Alkohol 20 °/o.

Kurve IX.



2. Aus demselben Versuch : *a*. vor der Injektion; *b*. 3 Min. nach der Injektion.
GAD'sches Manometer. Zeit in Sekunden.

Richtung unternommenen Versuchen ergaben in Uebereinstimmung mit denen KOBERTS (44) und auch LOEBS, dass dem Alkohol keine direkte lokale Wirkung auf die Gefässe eignet, weder in dem einen noch dem anderen Sinne. Zu unseren diesbezüglichen Versuchen benutzten wir den GOTTLIEB-MAGNUS'schen Apparat, indem wir den Dreiweghahn, welcher die Umschaltung von einem auf das andere « Blut-Reservoir » mit der alkoholhaltigen Nährflüssigkeit vermittelt, mit einer in die A. renalis eingebundenen Kanüle verbanden. Das aus der V. renalis ausströmende Blut fingen wir mittels eines Trichters in einem Messzylinder auf, und konnten so die in einer bestimmten Zeit ausströmende Flüssigkeitsmenge abmessen. Wenn man, wie dies JACOBJ (45), bei seinem « Hämatisator » genannten Apparat ausführte, den Herzschlag nachachmen will, so kann man dies in einfacher Weise auch bei der GOTTLIEB-MAGNUS'schen Methode erreichen. Dazu genügt es, das in das Quecksilber eintauchende Glasrohr (Quecksilberventil) mit einem rotierenden Rade exzentrisch in Verbindung zu bringen. Dann wird dieses Rohr gleichmässig gehoben und gesenkt und damit auch der Druck des ausfliessenden Blutes ganz rythmisch gesteigert und vermindert. Wir konnten übrigens bei diesen Durchströmungsversuchen konstatieren, dass trotz gleichbleibendem Durchströmungsdruck und gleicher Temperatur mit der Zeit die Ausflussgeschwindigkeit abnimmt. Da wir LANGENDORFF-RINGER-HUET'sche Lösung zu unseren Versuchen verwandten, so kann dieses Phänomen wenigstens nicht *lediglich* als eine Folge der Durchströmung mit defibriniertem Blut aufgefasst werden, eine Ansicht, welche erst kürzlich PFAFF und VEYNX-TYRODE (46) ausgesprochen haben.

Wenn wir noch einmal die im zweiten Teile der Arbeit gewonnenen Versuchsergebnisse zusammenfassen, so finden wir : der Alkohol verursacht bei Hund und Kaninchen in mittleren Gaben eine Blutdrucksteigerung von ungefähr 8 %; schaltet man die Möglichkeit einer zentralen Vasomotionserregung vollkommen aus, so zeigt sich eine Steigerung von durchschnittlich 20 %. Da der Alkohol in den bisher ausgeführten Experimenten auf die peripheren Gefässe selbst keinen vasokonstriktorischen Einfluss auszuüben vermag, so wird man zu der Annahme genötigt, den direkten oder indirekten Angriffspunkt für diese Wirkung des Alkohols auf ein Gebiet zwischen Rückenmark und periphere Gefässe zu verlegen. Dass dieses Gebiet höchst wahrscheinlich der Herrschaft des weitverzweigten sympatischen Geflechts des Abdomens mit seinen zahlreichen Ganglienzellen und Ganglienzellenhaufen untersteht, scheint eine plausible

Annahme zu sein. Ob andere Gefässbezirke als die des Abdomens der geschilderten vasokonstriktorischen Wirkung des Alkohols unterliegen, ist eine Frage, welcher wir auf folgendem Wege näher zu treten versucht haben :

Bei Kaninchen wurde die Aorta descendens nach dem Abgang der A subclavia sin. ligiert. Diese Tiere zeigen auf die Injektion von mittleren Dosen 20 % Alkohols immer nur eine Senkung des Blutdruckes und niemals eine Steigerung. Wir sind uns wohl bewusst, dass diese Versuche keine absolute Beweiskraft für die Ansicht haben, dass das Feld der vasomotorischen Tätigkeit des Alkohols ausschliesslich im Abdomen liege. Immerhin gewinnen unsere Schlussfolgerungen durch diese Versuche noch an Wahrscheinlichkeit.

Auf die Differenz in der Grösse der Blutdrucksteigerung beim intakten Tiere und solchen, bei welchen der Einfluss einer zentralbedingten Vasomotionserregung ausgeschaltet war, kommen wir später noch zurück, nachdem wir auch das zweite kurz dauernde Stadium der Alkoholwirkung, die Blutdrucksenkung betrachtet haben.

Aus dem vorher Gesagten geht zur Genüge hervor, dass die Schlussfolgerung einiger Autoren, welche glauben eine Blutdrucksteigerung nach Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums auf eine Steigerung der Herztätigkeit beziehen zu dürfen, nicht haltbar ist. HASCOVEC (8), z. B., tut dies. Aber schon die gänzlich verschiedene Art der Blutdruckerhöhung auf Alkohol nach Zerstörung des Rückenmarks, welche viel grösser ist als in seinen gewöhnlichen Blutdruckversuchen, hätte ihn darauf aufmerksam machen müssen, das hierbei noch etwas anderes im Spiele sei.

Seine Kurven, welche er seiner Arbeit beigegeben hat, sind uns auf diese Weise eine Bestätigung unserer Ansichten, da wir ähnliche Resultate bei grösster Vorsicht in der Technik bekommen haben (Kurve IX).

Wie die Senkung des Blutdrucks im zweiten Stadium der Alkoholwirkung zu erklären ist, können wir aus den Kurven VII—IX und folgender Tabelle ersehen, auf welcher die Blutdruckänderungen bei intaktem Tiere (A) und solchen mit ausgeschaltetem vasomotorischen Zentrum (B) verzeichnet sind.

TABELLE.

(A) Zeit.	Blutdruckveränderung.	Pulsveränderung.
10'' nach der Injektion.	+ 3,4 %	— 4 %
37'' » »	— 12,0 %	— 12 %
74'' » »	+ 8,4 %	— 0 %
150'' » »	+ 3,4 %	— »
210'' » »	+ 2,0 %	»
230'' » »	— 0,0 %	»

(B) Zeit.	Blutdruckveränderung.	Pulsveränderung.
6'' nach der Injektion.	+ 8,5 %	— 10 %
12'' » »	+ 3,5 %	— 14 %
28'' » »	+ 5,8 %	— 7 %
90'' » »	+ 19,0 %	— 0 %
158'' » »	+ 8,5 %	— 0 %
378'' » »	— 0,0 %	— 0 %

Während die Abnahme der Pulsfrequenz bei A und B nahezu gleich gross ist, zeigt die Senkung des Aortendruckes nach der Darreichung des Alkohols bedeutende Differenzen. Bei A tritt nach der anfänglichen Steigerung von 3,4 % eine kurzdauernde Senkung um 12 % ein, wohingegen bei B zwar auch eine geringe Senkung gegenüber der Anfangssteigerung bemerkbar ist, aber sie erreicht immer noch nicht einmal das Niveau des ursprünglichen Druckes. Die Unterschiede, welche uns zur Zeit der tiefsten Senkung entgegentreten, betragen, gleiche Alkoholdosen vorausgesetzt, (2,5 c.c. 20 % Alkohols pro Kilogramm Tier), ungefähr 15 %. (3 + 12 % = 15 %). Nun aber zeigt uns die Tabelle noch weiter, dass ein ähnlicher Unterschied auch zur Zeit der höchsten Erhebung des Blutdrucks besteht (10—12 %). Wir müssen annehmen, dass, wie schon oben gesagt, mit der Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums ein Faktor fortgefallen ist, welcher ,eine Blutdrucksenkung eintreten lässt. Daraus ergiebt sich, dass das vasomotorische Zentrum durch die dargereichten Alkoholgaben gelähmt oder paretisch wird, sodass dadurch beim intakten Tiere eine Blutdrucksenkung hervorgerufen werden würde.

Diese aber kann nur dann in Erscheinung treten, wenn sie nicht durch einen anderen Faktor kompensiert oder überkompensiert wird, und wird um so deutlicher, wenn sie durch einen anderen blutdrucksenkenden Einfluss eine Unterstützung erfährt. Das erste tritt ein, wenn der Alkohol seine vasokonstriktorische Tätigkeit auf die Gefässe des Abdomens ausübt, das letztere, wenn auch das Herz durch den Alkohol eine kleine, vorübergehende Schädigung erleidet, eine Tatsache, welche aus der Pulsverlangsamung ersichtlich wird. Anders ausgedrückt : Bei der durch Alkohol hervorgerufenen Blutdrucksteigerung (am intakten Tier) kämpfen ein blutdrucksteigernder Faktor (die Vasokonstriktion der Abdominalgefässe) und ein blutdrucksenkender (das vasomotorische Zentrum) gegen einander, wobei der erstere die Oberhand behält; bei der Blutdrucksenkung dagegen summieren sich zwei den Aortendruck vermindernde Faktoren. (Parese des vasomotorischen Zentrums und die geringe anfängliche Schädigung des Herzens durch Alkohol.)

Dass die Herzschädigung so schnell vorübergeht, erscheint dadurch verständlich, dass die geringen Alkoholmengen von 1—2 gr. in 20 % Lösung nur ganz kurze Zeit in hinreichender Konzentration im Blute zirkulieren, dann aber mit dem Gesammtblute gemischt sehr schnell aus demselben eliminiert werden. Schon die schnelle Erholungen im Bock'schen Versuche beweisen die Richtigkeit dieser Annahme. Wir konnten aber auch mittels einer Methode, welche von Heymans und seinen Schülern (47) ausgearbeitet wurde, den direkten Beweis erbringen, dass der Alkohol sich nur kurze Zeit im Blute aufhält und dann wahrscheinlich in den Geweben fixiert wird. Diese Methode ist kurz folgende :

Zwei Kaninchen, ein grosses und ein kleines (2 kilogr. und höchstens 1 1/2 kilogr.) sind auf Operationsbrettern fixiert. Am grösseren Tier präparirt man die V. jugularis und die A. carotis frei, am kleineren nur die V. jugularis ext. Die Karotis des grösseren und die Jugularis des kleineren Tiers werden durch in die Gefässe eingeführte Kanülen und einen Kautschukschlauch in Verbindung gebracht. Dieser Weg wird mit luftblasenfreier physiologischer Kochsalzlösung vollständig gefüllt. Nun injiziert man dem grösseren Tier in seine V. jugularis eine toxische Dosis von Alkohol, welche schon vollkommene Narkose hervorruft. Sobald die Alkoholwirkung einzutreten beginnt (etwa 2—5 Min. nach der Injektion), macht man dem kleineren Tiere einen Aderlass bis zum Auftreten von leichten Krämpfen und transfundiert unmittelbar nach dessen Beendigung das Blut des vergifteten grösseren Tieres in das Gefässystem des kleineren. Ist der Alkohol noch im Blute gewesen, so muss dasselbe die Erscheinungen

einer Intoxication zeigen, ist er aber schon aus dem Blute verschwunden, so treten keinerlei Erscheinungen einer Vergiftung auf. Zu demselben Ziele gelangt man auf umgekehrte Weise. Man vergiftet z. B. mit der tötlichen Dosis das kleinere Tier, macht ihm nach einer bestimmten Zeit einen Aderlass bis zum Auftreten von Krämpfen, durchspült sein Gefässsystem mit RINGER'scher Lösung und transfundiert nunmehr das Blut des grösseren, nicht vergifteten Tieres in das Gefässsystem des kleineren. Ist in diesem der Alkohol noch im Blute gewesen, so wird das Tier gerettet, ist derselbe dagegen schon festgelegt, so muss das Tier sterben.

Die in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben, dass der Alkohol schon nach 3 Minuten zum grössten Teile aus dem Blute verschwunden ist, sodass er nur noch einen geringen schädigenden Einfluss auszuüben im stande ist. Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Untersuchungen GRÉHANT's (48) überein, welcher mittels chemischer Analyse bereits nach 5 Minuten nur noch 1/8 des in 1 $^0/_0$-Lösung intravenöse injizierten Alkohols im Blute wiederfand. Dass der Alkohol höchst wahrscheinlich von den Substanzen des Nervengewebes aufgenommen wird, ist schon gelegentlich der Untersuchungen FRIEDMANN's erwähnt worden. (s. S. 19).

HASCOVEC (49) glaubt die Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung zum Teil wenigstens durch Vagusreizung erklären zu müssen. Aber weder in den Kurven, welche dieser Autor giebt, noch in unseren eignen haben wir je eine Andeutung von typischen Vaguspulsen bemerken können. Die von uns angestellten Versuche an Kaninchen und Hunden, deren Vagus durchschnitten war, oder die durch Atropin vom Vagustonus befreit waren, ergaben keine Bestätigung der HASCOVEC'schen Ansicht. Die Pulsverlangsamung betrug gleichviel bei intaktem Vagus oder nach seiner Ausschaltung durchschnittlich 10 $^0/_0$; eine Differenz zu Gunsten des einen oder des anderen Versuches konnte mit Sicherheit nicht beobachtet werden. Aber selbst in der tiefsten Alkoholnarkose bleibt der Vagus sowohl bei direkter als auch indirekter Reizung mit Ammoniak erregbar. Ebenso wenig wie auf den Hemmungsnerven des Herzens konnte ein Einfluss des Alkohols auf den Akzelerans mit Deutlichkeit festgestellt werden.

Im Eingang des zweiten Teiles unserer Arbeit haben wir auseinander gesetzt, welchen Einfluss der jeweilige Kontraktionszustand der Gefässe auf das Herz auszuüben vermag, vorausgesetzt, dass die Koronargefässe ihr Lumen nicht verändern Dass der Alkohol diese Voraussetzung am *isolierten* Herzen nicht umwirft, hat LOEB gezeigt; und nach unseren Versuchen kommt demselben wohl eine Wirkung auf die Gefässe des



Splanchnikusgebietes zu, aber nicht auf das der anderen Teile des tierischen Organismus, also auch nicht auf die Koronargefässe des Herzens. Es würde sich mithin aus unseren Versuchen die Tatsache ergeben, dass der Alkohol in Mengen, welche eben eine Steigerung des Blutdrucks hervorrufen, — und mag sie noch so klein sein und nur wenige Minuten anhalten — wenigstens zeitweise eine bessere Durchblutung des Herzens bedingen und so seine Tätigkeit steigern kann. Und in der Tat lässt sich auch auf unseren Kurven wahrnehmen, dass die Pulselevationen sich trotz der Blutdrucksteigerung gerade zu dieser Zeit deutlicher aus der Linie der Atemschwankungen herausheben, differenzierter erscheinen (1). Dass bei grossen Alkoholgaben die Lähmung der gesammten Vasomotion im Vordergrund steht und das ganze Bild der Wirkung beherrscht, ist eine bekannte Tatsache, welche wir auch von Neuem bestätigen konnten.

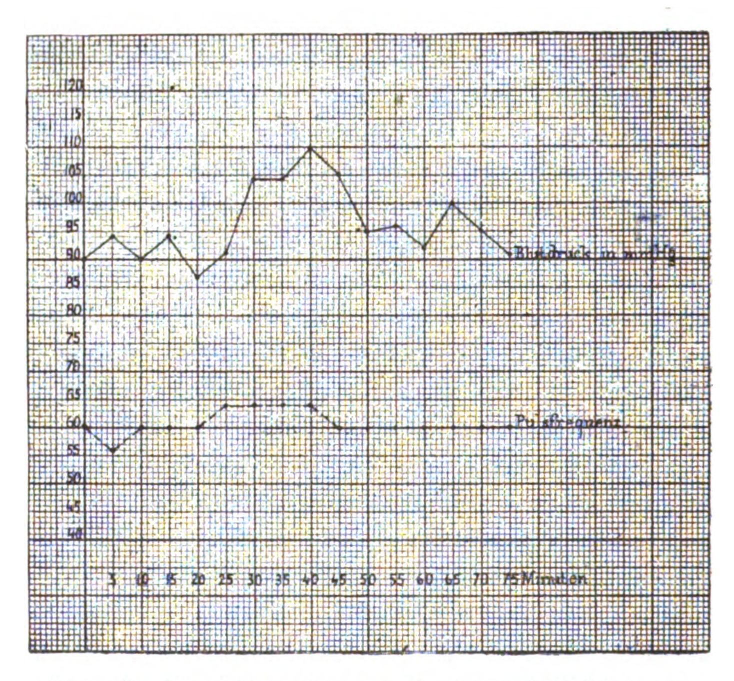
Ob diese Versuchsergebnisse sich auch ohne weiteres auf den normalen Menschen übertragen lassen, ist schwer zu sagen. Vieles spricht dafür. Es ist eine bekannte Erscheinung, dass sich nach Alkoholgenuss die Haut des Menschen rötet, d. h. ihre Gefässe sich erweitern. Wenn aber die Gefässe eines bestimmten Bezirks Vasodilatation zeigen, muss der Aortendruck sinken. Da dies auf kleine Gaben von Alkohol nicht eintritt, so muss an einer anderen Stelle des Körpers gleichzeitig eine Vasokonstriktion vorhanden sein. Dass diese gewissermassen vikariierende Funktion von dem Splanchnikusgebiet ausgeübt wird, wird schon lange angenommen. Aber während diese Vasokonstriktion in diesem Gebiet für gewöhnlich als eine *zentrale reflektorische* Einrichtung angesprochen wird, glauben wir dieselbe auf eine *periphere* Beeinflussung der *Nervenzellen des Splanchnikusgebietes* durch Alkohol zurückführen zu müssen.

In einigen orientierenden Versuchen haben wir festzustellen versucht, ob auch beim Menschen eine Blutdrucksteigerung durch kleine Alkoholgaben möglich ist. Wir liessen von unseren Versuchspersonen 60—80 c.c. 10 % Alkohols auf einmal nehmen und konnten regelmässig eine Blutdrucksteigerung 20 Minuten nach Aufnahme desselben konstatieren. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Versuchen, welche von der Binz'schen Schule (50) unternommen worden sind, und bilden keinen Gegensatz zu den Resultaten Swientochowski's, der viel grössere Dosen (50—100 c.c. 50 % Alkohols) seinen Patienten gab und natürlicherweise immer nur eine Blutdrucksenkung sah. Es versteht sich von selbst, dass wir unsere

(1) Durch passende Dosierung kann man auch die Blutdrucksenkung des II. Stadiums der Alkoholwirkung vermeiden.



Experimente unter Ausschaltung jeder äusseren Beeinflussung anstellten. Es wurde während des ganzen Versuchs nicht gesprochen, jeder Lärm und jedes Geräusch vermieden, die Versuchspersonen sassen in möglichst bequemer Lage und durften keine Bewegungen ausführen. Ein Beispiel unserer Versuche, welche mit dem GÄRTNER'schen Tonometer ausgeführt wurden, giebt folgende Kurve wieder.



Die senkrechten Zahlen geben mm. Hg., bezw. die Pulsfrequenz.

Die therapeutischen Folgerungen, welche sich aus diesem Versuchsmaterial ziehen lassen, fallen aus dem Rahmen der uns gestellten Aufgabe und sollen daher an dieser Stelle unterdrückt werden, und zwar um so mehr, als wir hervorheben müssen, dass der Alkohol auf die pathologische Tätigkeit des Gefässystems vielleicht ganz anders wirkt als im normalen Organismus.

Wenn wir nun zum Schluss versuchen, den Einfluss des Aethylalkohols auf die Tätigkeit des Warmblüterherzens ganz kurz zusammenzufassen, so möchten wir sagen, dass der Alkohol das isolierte Herz (nach LANGENDORFF und BOCK) nur schädigt, dass er jedoch auf das ganze Tier wirkend, in kleineren und mittleren Gaben den Blutdruck hebt (durch Vasokonstriktion der Abdominalgefässe) und dadurch indirekt das Herz



infolge besserer Durchblutung des Koronargefässsystems zu grösserer Tätigkeit anregen kann. Aehnlich wirkt der Alkohol wahrscheinlich beim Menschen.

1. BLUTDRUCKVERSUCHE.

Versuch 52.

Kaninchen, 1900 gr. — Injektion in die V. jugularis. Karotis mit dem BOEHM'schen Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung desselben in %	Pulsfrequenz	Veränderung in %
4 h. 21'	Beginn des Versuchs.				
4 h. 27'		118		250	
4 h. 27' 40"	Alkohol 20 % 5 c.c.				
4 h. 27' 50"		122	+ 3,4 %	240	— 4 %
4 h. 28' 12"	Injektion beendigt.				
4 h. 28' 17"		104	— 12 %	220	— 12 %
4 h. 28' 54"		128	+ 8,4 %	250	± 0 %
4 h. 30' 10"	Pulse erscheinen differenzierter.	122	+ 3,4 %	250	»
4 h. 31'		120	+ 2,0 %	250	»
4 h. 32' 20"		118	± 0 %	250	»
4 h. 33'	Doppelseitige Vagotomie.				
5 h. 20'		102		250	
5 h. 23'		106		250	
5 h. 24'	Alkohol 20 % 5 c.c.				
5 h. 24' 10"		116	+ 0 %	230	— 8 %
5 h. 25' 10"		92	— 13 %	220	— 12 %
5 h. 26'		120	+ 13 %	240	— 4 %
5 h. 27'		108	za. + 2 %	250	± 0 %
5 h. 29'		106	± 0 %	240—250	0 %

Dieser Versuch wird an demselben Tier noch zweimal wiederholt. Dieselben Resultate.

Versuche 63-74.

AUSSCHALTUNG DES HIRNS UND VERLÄNGERTEN MARKES DURCH UNTERBINDUNG SÄMMTLICHER HIRNARTERIEN.

Kaninchen, 2500 gr. — Injektion in die V. jugularis. GAD'sche Manometer. Künstliche Respiration.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %	Pulsfrequenz	Veränderung in %	Pulshöhe in mm.
6 h. 40'	Beginn	15		200		5
6 h. 45'		16		190		5
6 h. 46'	Alkohol 20 % 10 c.c.					
6 h. 47' 30''	Injektion beendigt.					
6 h. 46' 20''		14	— 12,5 %	170	— 10 %	6
6 h. 47' 20''		15	— 10 %	170	— 10 %	6
6 h. 47' 47''		16	+ 0 %	210	+ 10 %	3
6 h. 49'		18	+ 12,5 %	210	+ 10 %	4
6 h. 49' 40''		16	± 0 %	200	± 0 %	5
6 h. 52'		15	— 10 %	200	± 0 %	5,5

AUSSCHALTUNG DES VASOMOTORISCHEN ZENTRUMS DURCH DURCHSCHNEIDUNG DES RÜCKENMARKS.

Kaninchen, 1900 gr. — GAD'sche Manometer. Injektion in die V. jugularis,

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %	Pulsfrequenz	Veränderung in %
6 h. 41'		17		290	
6 h. 42'		17		280	
6 h. 42' 22''	Alkohol 20 % 5 c.c.				
6 h. 42' 28''		18,5	+ 8,5 %	260	— 10 %
6 h. 42' 34''		17.5	+ 3 %	250	— 14 %
6 h. 42' 50''	Injektion beendigt.	18,0	+ 5,8 %	270	— 7 %
6 h. 43' 52''		20,0	+ 18 %	290	± 0 %
6 h. 45'		18,5	+ 8,5 %	298	± 0 %
6 h. 47'		17,0	± 0 %	280	za.—4 %

Der Versuch wird im ganzen viermal wiederholt und zwar mit gleichem Resultat.



ZERSTÖRUNG DES RÜCKENMARKS.

Kaninchen, 2400 gr. — GAD'sche Manometer. Injektion in die V. jugularis.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %.	Pulsfrequenz	Veränderung in %.
12 h. 18′		17		290	
12 h. 28′		17		280—290	
12 h. 28′ 10″	Alkohol 20 % 5 c.c.				
12 h. 28′ 15″		18	+ 5,8 %	230	— 18 %
12 h. 28′ 24″	Ende der Injektion	18	+ 5,8 %	220	— 27 %
12 h. 28′ 42″		18	+ 5,8 %	230	— 18 %
12 h. 28′ 54″		19	+ 11,6 %	270	— 3,5 %
12 h. 32′		17,5	za. + 3 %	280	± 0 %

Versuch 75.

Kaninchen, 1840 gr. — Erhält 0,02 gr. Atropinum sulfuricum. 6 Min. danach ist der Vagus völlig unerregbar.

BOEHM'sches Quecksilbermanometer. Injektion in die V. jugularis.

Zeit	Bemerkungen	Blutdruck in mm.	Veränderung desselben in %.	Pulsfrequenz	Veränderung in %.
11 h. 38′		66		180	
11 h. 39′		66		180	
11 h. 39′ 50″	Alkohol 5 c.c. 20 %				
11 h. 40′ 14″	Injektion beendigt.	72	+ 9 %	160	— 11 %
11 h. 40′ 24″		62	— 9 %	160	— 11 %
11 h. 41′		72	+ 9 %	180	± 0 %
11 h. 44′		66	± 0 %	180	± 0 %

Der Versuch wird an demselben Tier noch 3 mal mit demselben Resultat wiederholt.

VERSUCHE BETREFFEND EINEN ETWAIGEN EINFLUSS AUF DIE GEFÄSSE SELBST.

(DURCHSTRÖMUNGSVERSUCHE ISOLIERTER ORGANE.)

Versuche 80-84.

Isolierte Niere eines Kaninchen. — Durchströmung mit RINGER'scher Flüssigkeit.
Durchströmungsdruck : 70 mm. Hg.
Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit : 39,0°C.
Temperatur der umgebenden Luft : 38,9°C.

Zeit	Aus der V. renalis in je 5 Min. abgeflossene Flüssigkeitsmenge	Bemerkungen
11 h. 54'	4,0 c.c.	Durchströmung mit alkoholfreier Flüssigkeit.
11 h. 59'	3,6 »	» » » »
12 h. 04'	8,1 »	» » » »
12 h. 09'	8,7 »	» » » »
12 h. 14'	11,8 »	» » » »
12 h. 19'	14,0 »	» » » »
12 h. 24'	13,0 »	» » » »
12 h. 29'	12,1 »	Durchströmung *mit 1 % Alkohol*-RINGER Lösg.
12 h. 34'	11,9 »	» » » » »
12 h. 39'	11,0 »	» » » » »
12 h. 44'	10,1 »	» » » » »
12 h. 49'	9,4 »	Durchströmung ohne Alkohol.

Isolierte Niere. — Unter denselben Bedingungen.

Zeit	Aus der V. renalis in je 5 Min. abgeflossene Flüssigkeitsmenge	Bemerkungen
4 h. 19'	18,9 c.c.	Durchströmung *ohne* Alkohol.
4 h. 24'	13,8 »	» » »
4 h. 29'	8,0 »	» » »
4 h. 34'	6,0 »	Durchströmung *mit* Alkohol 3/4 %.
4 h. 39'	5,4 »	» » » »
4 h. 44'	5,2 »	» » » »
4 h. 49'	5,4 »	Durchströmung *ohne Alkohol.*
4 h. 54'	5,4 »	» » »



Litteraturverzeichnis.

(1) ZIMMERBERG, H. : *Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Thätigkeit des Herzens.* Dissertation, Dorpat, 1869.

(2) MAKI : Dissertation. Strassburg, 1884 (zitiert nach SCHMIEDEBERG, s. d.).

(3) DRESER, H. : *Ueber Herzarbeit und Herzgifte.* Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1888, Bd. XXIV, S. 236.

(4) DIEBALLA, G. : *Ueber die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz* (mit neun Curven). Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1894, Bd. XXXIV, S. 137.

(5) BANDLER, V. : *Wirkungen des electrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphnienherz.* Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1894, Bd. XXXIV, S. 392.

(6) NEWEL MARTIN : *Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University.* Bd. II, 1883, S. 477.

(7) BOCK, J. : *Untersuchungen verschiedener Gifte auf das isolirte Säugetierherz.* Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1898, Bd. XLI, S. 158.

(8) HASCOVEC, L. : *Nouvelles contributions à la question de l'action de l'alcool sur le cœur et la circulation du sang.* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1901, Bd. XIII, S. 539.

(9) BOTSCHAROV, N. J. : *Pharmakologische Untersuchungen des isolirten Warmblüterherzens.* Bolnitchaïa Gazeta Botkina, 1901, S. 1065. (Russicher Separatabdruck).

(10) LOEB, O. : *Ueber die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte* (mit 10 Abbildungen im Text). Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1903, Bd. LI, S. 64.

(11) GOTTLIEB, R. u. SAHLI : *Herzmittel und Vasomotorenmittel.* Referat gehalten auf dem Kongresse für innere Medicin, Berlin, April, 1901.

(12) MEYER, H. : *Die Wirkung des Alkohols auf die Thätigkeit unserer Organe.* Sonderabdruck aus den « Verhandlungen des VIII. internationalen Congresses gegen den Alkoholismus », Wien, 1901.

(13) ROSENFELD, G. : *Der Einfluss des Alkohols auf den Organismus.* Wiesbaden, 1901 (Monographie).

(14) SWIENTOCHOWSKI, J. : *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutcirculation.* Zeitschrift für klinische Medicin, 1902, Bd. XLVI, 1—4 Heft, S. 284—310.

(15) NOTHNAGEL, H. u. ROSSBACH, I. : *Handbuch der Arzneimittellehre,* Berlin, 1894. 7. Auflage.

(16) BINZ, C. : *Grundzüge der Arzneimittellehre.* Berlin, 1891 ; *Vorlesungen über Pharmakologie für Aerzte und Studirende.* Berlin, 1891, 2. Auflage.

(17) SCHMIEDEBERG, O. : *Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie.* Leipzig, 1902, 4. Auflage.

(18) v. TAPPEINER, H. : *Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre.* Leipzig, 1890.

(19) FINKELNBURG : *Einfluss des Alkohols auf den Hirn-Rückenmarksdruck.* Deutsches Archiv f. klin. Medicin, 1904, Bd. 80, Heft 1 und 2.

(20) KUNKEL A. J. : *Handbuch der Toxikologie,* Jena, 1899.

(21) BOEHM-NAUNYN-BOECK : *Handbuch der Intoxicationen,* Leipzig, 1880, 2. Auflage.



(22) BERNATZKI-VOGEL : *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, Wien und Leipzig, 1891.

(23) PARKES, E. A. u. WOLLOWICZ : *Experiments on the action of red Bordeaux wine (claret) on the human body*. Proc. Roy. Soc. London, 1870/71, XIX, 73—89.

(24) ALBERTONI u. LUSSANO : *Sull'alcool, sul aldeide sugli etere vinici*. Lo sperimentale, 1874, Bd. XXXIV, 468 (nach einem Referat zitiert).

(25) FRASER, TH. : *Alcohol. a* Lecture-Edinburgh, 1880 (nach einem Referat zitiert).

(26) KIONKA, H. : *Grundriss der Toxikologie*. Leipzig, 1901.

(27) FILEHNE, W. : A. CLOETTA's *Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre*, Tübingen u. Leipzig, 1901, X. Auflage.

(28) PENZOLDT, FR. : *Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung*, Jena, 1904, 6. Auflage.

(29) KOBERT, R. : *Arzneiverordnungslehre*, Stuttgart, 1900, 3. Auflage.

(30) MANQUAT, A. : *Traité élémentaire de Thérapeutique*, Paris, 1900, 4. Auflage.

(31) LANGENDORFF, O. : *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen*. Archiv f. d. gesammte Physiologie, 1895, Bd. LXI, S. 291; *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen*. II. Abhandlung; *Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Tiere*. Archiv f. d. gesammte Physiologie, 1897, Bd. LXVI, S. 355—400.

(32) GOTTLIEB u. MAGNUS : *Digitalis und Herzarbeit*. Nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1893, Bd. LI, S. 30.

(33) HERING, H. E. : *Methode zur Isolirung des Herz-Lungen-Coronarkreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Centralnervensystems*. Archiv f. d. gesammte Physiologie, 1898, Bd. LXXII, S, 163.

(34) FRANK, O. : *Isomometrie und Isotonie des Herzmuskels*. Zeitschrift für Biologie, 1901, Bd. XXIII, S. 14.

(35) TIGERSTEDT, R. : *Der kleine Kreislauf*. In « Ergebnisse der Physiologie », 2. Jahrgang, II. Abteilung, Wiesbaden, 1903.

(36) PLUMIER, L. : *Réflexes vasculaires et respiratoires consécutifs à l'irritation chimique des nerfs centripètes du poumon*. Archives internationales de Physiologie, 1904, Bd. I, S. 35.

(37) BRODIE : *On recording variations in volume by air transmission, a new forme of volume-recorder*. Journ. of physiol., 1902, Bd. 27, S. 473 (zitiert nach GOTTLIEB-MAGNUS).

(38) MUNK, I. : *Physiologie des Menschen und der Säugethiere*. Berlin, 1897, 4. Auflage.

(39) SCHIRMACHER, L. : *Ueber den Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit in den Kranzarterien des isolirten Säugetierherzens auf Stärke und Frequenz des Herzschlages*. Inaug. Dissert. Rostock, 1901.

(40) FRIEDMANN, CH. E. : *Das Schicksal des Alkohols im Organismus des Tieres*. These. St-Petersburg, 1902.

(41) MEYER, H. : *Zur Theorie der Alkoholnarkose*. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1899, Bd. XLII, S, 109; A. f. exper. Path. u. Pharm., 1901, Bd. XLVI, S. 338.

(42) HEGER u. SPEHL, E. : *Recherches sur la fistule péricardique*. Archives de Biologie, 1881, Bd. II, S. 153—181.

(43) V. D. MÜHLL u. JACQUET : *Zur pharmakologischen Wirkung des Alkohols*. Correspondenzblat für Schweizer Aerzte, 1891, Bd. 21. (Separatabdruck.)

(44) KOBERT, R. : *Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1886, Bd. XXII, S. 77.

(45) JACOBJ, C. : *Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1890, Bd. XXVI, S. 388.



(46) PFAFF, FR. u. VEYNX-TYRODE, M. : *Ueber Durchblutung isolirter Nieren und den Einfluss defibrinirten Blutes auf die Secretion der Nieren.* Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1903, Bd. XLIX, S. 325.

(47) HEYMANS J. F. et MASOIN, P. : *Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse.*

DECROLY, O. et RONSSE F. : *Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intraveineuse de venin, toxine ou antitoxine.*

MASOIN, P. : *De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme.*

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1901, Bd. VIII, S. 1—18; 1899, Bd. VI, S. 211—272; 1903, Bd. XI, S. 465—482.

(48) GRÉHANT, N. : *Injection de l'alcool éthylique dans le sang veineux.* C. r. Soc. Biol., 1895, S. 1154.

(49) HASCOVEC, L. : *Etudes expérimentales concernant l'action de l'alcool sur l'innervation du cœur.* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1901, Bd. XIII, S. 125.

(50) BINZ, C : *Neuere Versuche über Weingeistwirkung.* Sonderabdruck aus der « Therapie der Gegenwart », Januar 1899.

Gent, Juli 1904.

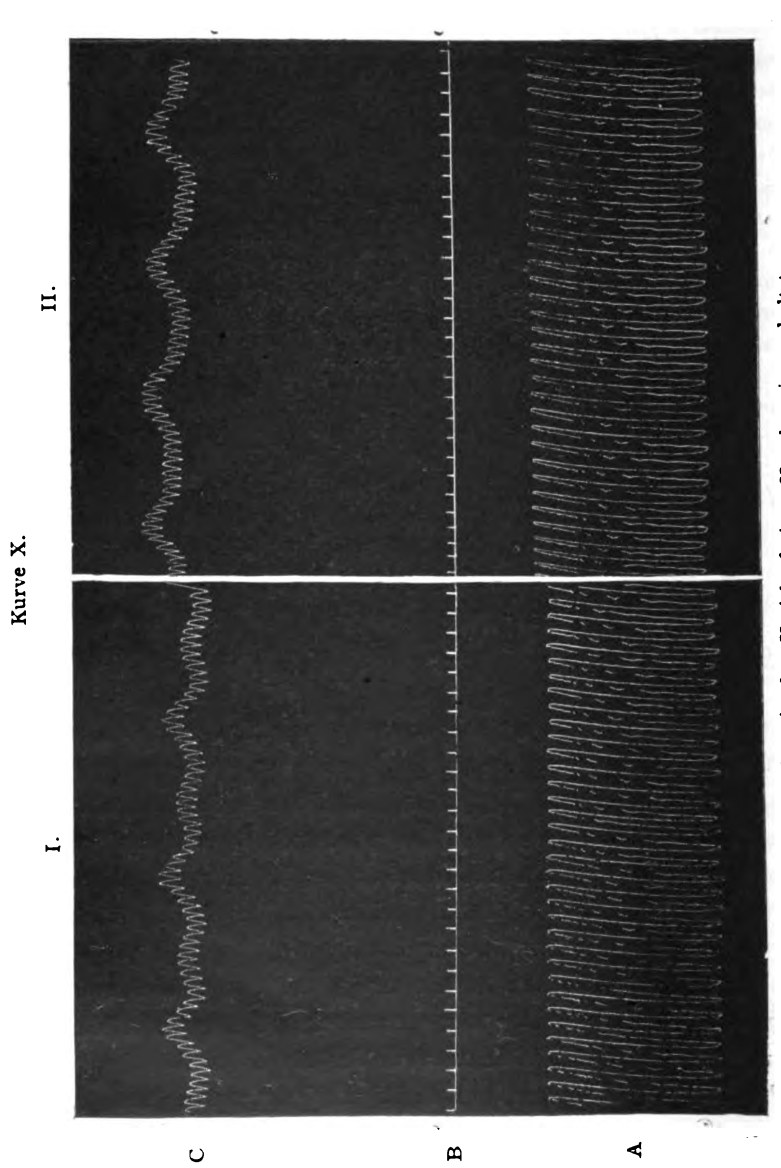
Anhang.

Schon im Verlaufe der angestellten Versuche hatten wir den Eindruck dass die Toxizität des Alkohols auf das isolierte Warmblüterherz in verschiedenem Grade hervortrete, je nachdem derselbe RINGER'scher Lösung, verdünntem oder unverdünntem Blut beigemischt wird. Dies fand seine Bestätigung durch eine Arbeit von SHERRINGTON und SOWTON (1), welche planmässig die nach den jeweiligen Lösungsmitteln variierende Toxizität des Chloroforms auf das Warmblüterherz studiert haben und dabei fanden, dass Chloroform in LOCKE'scher Lösung seine schädigenden Eigenschaften viel mehr entfalte als in unverdünntem Blut.

Nachdem die vorliegende Arbeit fertiggestelit war, hielten wir es deshalb nachträglich noch für nötig, die toxischen Dosen des Alkohols in unverdünntem Blute festzustellen, also die Verhältnisse nachzuahmen, wie sie in Wirklichkeit und auch, was nicht vergessen werden soll, bei der BOCK'schen Versuchsanordnung bestehen. Bei diesen Versuchen kamen wir zu dem Ergebnis, dass der Alkohol im Verhältnis von 2 zu 100 c.c. defibrinierten Blutes noch keinen merkbaren Einfluss auf die Herztätigkeit

(1) SHERRINGTON and SOWTON : *On the dosage of the isolated mammalian heart by chloroform.* British Medical Journal, 1904. 23 July, No 2273.





Isoliertes Herz in den Kreislauf eines Hundes eingeschaltet.

A : Isoliertes Herz; B : Zeit in Sekunden; C : Blutdruck.

I. Normal. II. 6 Min. nach intravenöser Injektion von 6 c.c. Alkohol 20 %.

ausübt. Blut dagegen, welches mehr als 2 °/₀ Alkohol enthält, schädigt die Herzaktion in derselben Weise, wie es im vorstehenden auseinandergesetzt wurde. Bei einem Alkoholgehalt des Blutes von 4—5 °/₀ bleibt das Herz alsbald in halbdiastolischer Stellung stehen, kann aber durch Durchblutung mit unverdünntem, alkoholfreien Blute wieder zum Schlagen gebracht werden.

Im zweiten Teil der vorhergehenden Arbeit war durch zahlreiche Experimente der Beweis zu erbringen versucht worden, dass der Alkohol in kleinen und mittleren Dosen durch Steigerung des Blutdrucks eine bessere Enährung des Herzens und deshalb eine Vergrösserung seiner Tätigkeit bedinge; und dies käme dadurch zu stande, dass der Alkohol in diesen Dosen eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet hervorrufe, dass Koronargefässystem aber keine Verengerung seines Gesammtdurchschnittes erleide.

War durch unsere Versuche das letztere für den Alkohol gezeigt worden, so hat SCHAEFER(1) ganz allgemein die Ansicht ausgesprochen, dass die Gefässe des Koronarkreislaufes inbezug auf ihr Lumen unabhängig von nervösen Einflüssen seien. Danach würde sich also ein isoliertes Herz nicht anders verhalten als ein im lebenden Tiere befindliches Wenn es nun gelänge, ein isoliertes Warmblüterherz in den Kreislauf eines anderen Tieres einzuschalten, so würde das Herz unter Bedingungen arbeiten welche den physiologischen möglichst gleichkommen. Diese Bedingungen aber werden erfüllt durch eine Methode, welche Prof. HEYMANS zusammen mit dem Verfasser auf dem letzten internationalen Physiologenkongress mitgeteilt hat(2).

Injiziert man nun dem blutspendenden Tiere, in dessen Kreislauf das isolierte Herz eingeschaltet ist, Alkohol in blutdrucksteigernder Dosis, so sieht man gleichzeitig mit dem Blutdruck auch die Tätigkeit des isolierten Herzens sich vergrössern, was aus der Kurve X ohne Weiteres ersichtlich ist.

Diese eben angeführten Versuche bilden auf diese Weise eine weitere Bestätigung und Stütze unserer am Ende der vorstehenden Arbeit gegebenen Schlussfolgerung, dass der Alkohol bei passender Dosierung indirekt einen erregenden Einfluss auf das Warmblüterherz ausüben kann.

Gent, Oktober 1904.

---

(1) E. A. SCHAEFER : *Are the coronary vessels under the control of the nervous system.* Internationaler Physiologenkongress. Bruxelles, 1904.

(2) Ueber Einzelheiten, s. dieses Heft, HEYMANS et KOCHMANN : *Sur une nouvelle méthode, etc.*



Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.

32. Une nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le cœur isolé de mammifère

PAR

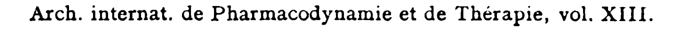
J. F. HEYMANS & M. KOCHMANN.

Au cours de l'étude faite par l'un de nous (1) au sujet de l'action qu'exerce l'alcool sur le cœur isolé de mammifère, nous avons eu l'idée d'intercaler simplement cet organe entre une grosse artère et une grande veine d'un animal de même espèce. Cette méthode, plus simple, plus rapide et plus sûre que celle de Langendorff, de Gottlieb et Magnus, etc., se prête à diverses démonstrations de cours et aussi à de recherches scientifiques.

Voici avec quelques détails le dispositif opératoire, représenté d'ailleurs par la figure I.

On prend deux animaux de même espèce (chien, chat ou lapin) dont le poids de l'un est environ le double de celui de l'autre. On se procure facilement deux chiens ou lapins de ce genre, tandis que pour le chat, cela est souvent impossible. En outre, l'opération étant plus facile chez les grands animaux, c'est surtout sur le chien que nos expériences ont porté. Le grand chien étant fixé sur la table d'opération, on lui isole d'un même côté la veine jugulaire et l'artère carotide sur une longueur d'environ 3—4 centimètres, ce qui exige une incision cutanée de 5—6 centimètres à la région cervicale moyenne. Ces deux vaisseaux étant isolés, on les lie à

(1) M. Kochmann : *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz.* Arch. int. de Pharm. et de Thérap. 1904, vol. XIII, p. 329.



l'extrémité céphalique et on place une pince du côté thoracique. Entre la ligature et la pince on introduit dans chaque vaisseau une canule de verre dont la pointe est dirigée du côté du cœur; on choisira des canules

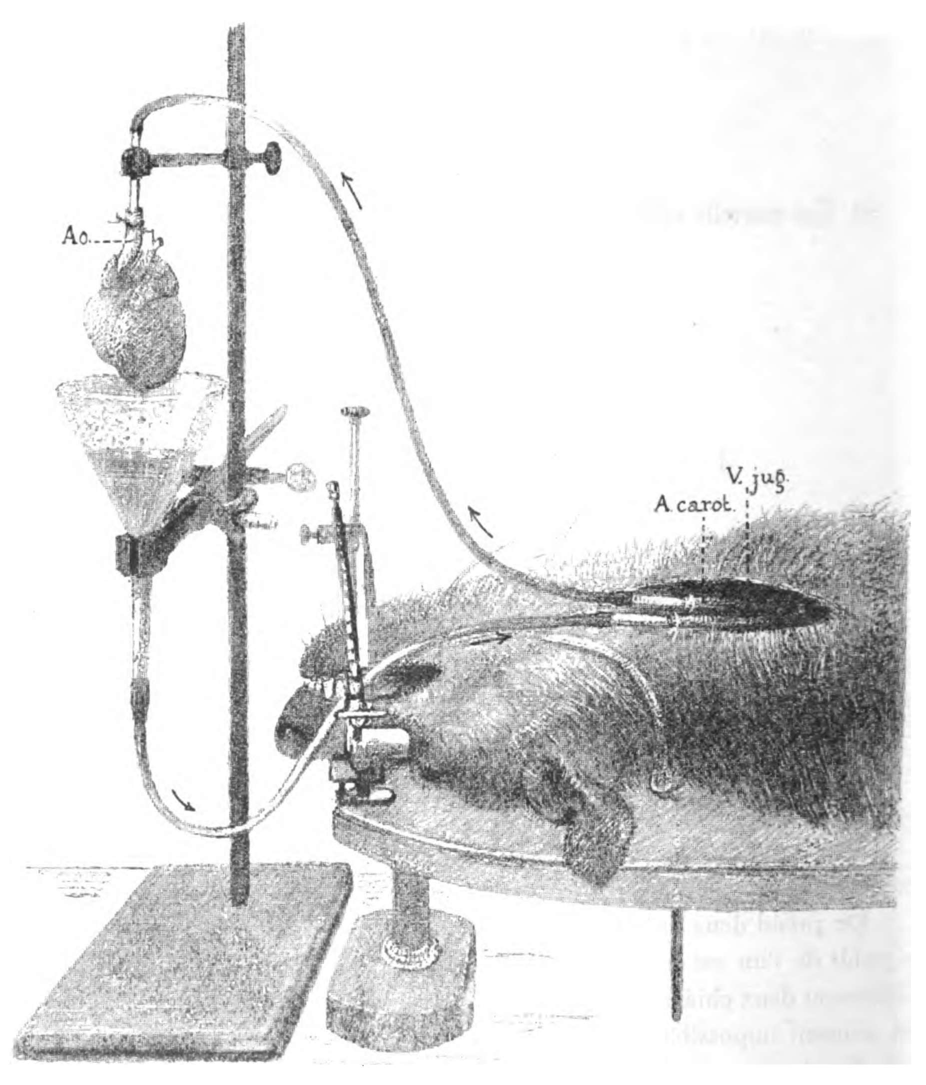


Figure I.

à paroi suffisamment mince et à lumière aussi large que le permet le calibre des vaisseaux. Chez un chien de 5—6 kilogr., la canule de la veine aura ainsi de 4—5 millim. de diamètre. Sur chacune des deux canules on adapte un tube de caoutchouc à paroi assez épaisse, et long d'environ 30 centimètres. Le tube de caoutchouc qui part de la canule de

la veine jugulaire est fixé par son autre extrémité sur le tube d'écoulement d'un entonnoir dont le bord supérieur mesure environ 10 centimètres de diamètre. Les canules, les tubes de caoutchouc et en partie l'entonnoir sont remplis, au fur et à mesure, d'une solution de RINGER, en faisant attention de ne pas laisser des bulles d'air. L'entonnoir se trouve fixé sur un statif de manière que le sommet du cône de l'entonnoir soit exactement à 1 centimètre au-dessus du niveau de la canule de la veine jugulaire. De cette manière, le liquide contenu dans l'entonnoir pourra s'écouler suffisamment en même temps qu'il ne pourra jamais entrer d'air dans la veine jugulaire, car la courbe du tube de caoutchouc fait office de siphon et empêche ainsi l'écoulement en-dessous d'un certain niveau. De fait, nous n'avons jamais observé que l'action de la pression négative ait aspiré le liquide du tube.

Le grand animal étant préparé à ce point, on tue le petit animal par asphyxie (constriction de la trachée). Nous recommandons ce genre de mort, parce qu'il nous a semblé moins nuisible pour le cœur. En tout cas est-il préférable à la mort par hémorrhagie, car la coagulabilité du sang augmente par la saignée et, tout en opérant rapidement, trouve-t-on souvent dans le cœur des caillots qui sont très difficiles à enlever et qui peuvent faire échouer l'éxpérience.

Dès que les convulsions asphyxiques ont cessé, on pratique une incision sous-cutanée médiane allant de la trachée jusqu'à la région ombilicale, et on resèque le plastron sternal (sternum et côtes cartilagineuses). Après avoir incisé transversalement la trachée et l'œsophage, on saisit la trachée à l'aide d'une pince à dents de souris, on retire les viscères thoraciques, y compris l'œsophage, en exerçant une certaine traction et en coupant par quelques coups de ciseaux les adhérences tendues. De cette manière on évite tout contact avec le cœur. On saisit ensuite l'aorte à l'aide d'une pince et en quelques coups de ciseaux on enlève les deux poumons. Le cœur entouré de son péricarde est ainsi complètement isolé. On sectionne alors la crosse de l'aorte, juste en-dessous du tronc brachio-céphalique; dans le bout cardiaque de la crosse, on introduit une canule aussi large que possible. En plaçant une canule moins large, il pourrait au moment de la ligature se former des plis qui diminuent ou ferment l'orifice des artères coronaires.

Cette canule aortique à son tour est remplie soigneusement d'une solution tiède de RINGER; si c'est nécessaire, on exprime les dernières bulles d'air par une légère compression du cœur à pleine main. Le cœur ainsi préparé est fixé sur le statif au-dessus de l'entonnoir. A ce moment on

enlève la pince placée sur la veine jugulaire et on la replace sur le tube de caoutchouc; puis l'aiguille d'une seringue, chargée d'une solution de peptone à 1/10, est introduite dans le tube de caoutchouc entre la pince et la canule, et on injecte rapidement dans la veine jugulaire environ 0,3 gr. de peptone par kilogr. d'animal. Le sang du grand animal est ainsi rendu incoagulable. Ensuite, on enlève la pince placée sur la carotide, en même temps qu'on comprime et qu'on fixe rapidement l'extrémité libre du tube de caoutchouc de la canule carotidienne sur la canule placée dans l'aorte du cœur, en évitant de nouveau soigneusement d'emprisonner des bulles d'air. Aussitôt, le sang de la carotide se précipite à travers le tube de caoutchouc jusque dans la crosse de l'aorte dont il ferme les valvules; il s'engage exclusivement dans les artères coronaires jusque dans le système capillaire, apportant ainsi au myocarde le stimulant nutritif nécessaire pour reprendre son activité. Le cœur, complètement en repos depuis un certain temps, commence après quelques instants à se ranimer et à se contracter, d'abord lentement et faiblement, puis d'une manière de plus en plus rapide, énergique et régulière, au point que son fonctionnement est bientôt semblable à celui d'un cœur mis à nu in situ sur un animal vivant (d'après la méthode de GAD, ou autres). Le sang qui a pénétré dans les artères coronaires et s'est distribué dans le réseau capillaire, se réunit dans les veines coronaires pour se déverser dans l'oreillette droite. Celle-ci en se contractant en expulse la majeure partie par les veines caves, la partie restante dans le ventricule droit qui à son tour le jette au dehors par l'artère pulmonaire. Le sang veineux ainsi expulsé découle sur la surface du cœur, et se réunit à la pointe d'où il tombe dans l'entonnoir; de là, la pince du tube de caoutchouc de la veine jugulaire étant enlevée, il retourne au grand animal (1).

Ce sang devenu veineux se mêle au sang veineux du grand animal, s'artérialise dans les poumons, se débarrasse des produits de désassimilation dans les reins, etc.; en un mot le cœur isolé reçoit continuellement par la carotide du grand animal du sang artérialisé normal, à part la peptonisation. Comme sur le vivant, le cœur isolé est ainsi simplement intercalé — nous le disions déjà plus haut — entre le courant circulatoire artériel et veineux d'un autre animal de même espèce.

Cette expérience peut en quelque sorte être improvisée dans tout

(1) Si la cavité péricardique a été ouverte accidentellement en coupant les poumons ou les gros vaisseaux, le sang peut s'accumuler entre le cœur et le péricarde, dans ce cas il *faut* inciser le péricarde. Du reste, si l'on désire bien *voir* les contractions cardiaques, on enlève en ce moment tout le péricarde.



laboratoire, car il suffit de disposer de deux animaux de même espèce, d'une table d'opération, d'un statif, de canules en verre, de tubes de caoutchouc, d'un entonnoir, d'une seringue, de peptone, et de quelques autres instruments de vivisection.

Comme sur le cœur isolé de grenouille, on peut sur ce cœur isolé de mammifère, ainsi remis en activité, démontrer plusieurs de ses fonctions physiologiques et aussi de ses réactions pathologiques vis-à-vis de substances toxiques. Qu'on injecte, par exemple, 0,1 c.c. de suprarénidine à 1 °/oo (1) dans le tube de caoutchouc reliant la carotide à l'aorte, et on voit aussitôt le rythme du cœur se modifier, des contractions tumultueuses et extraordinaires se produire.

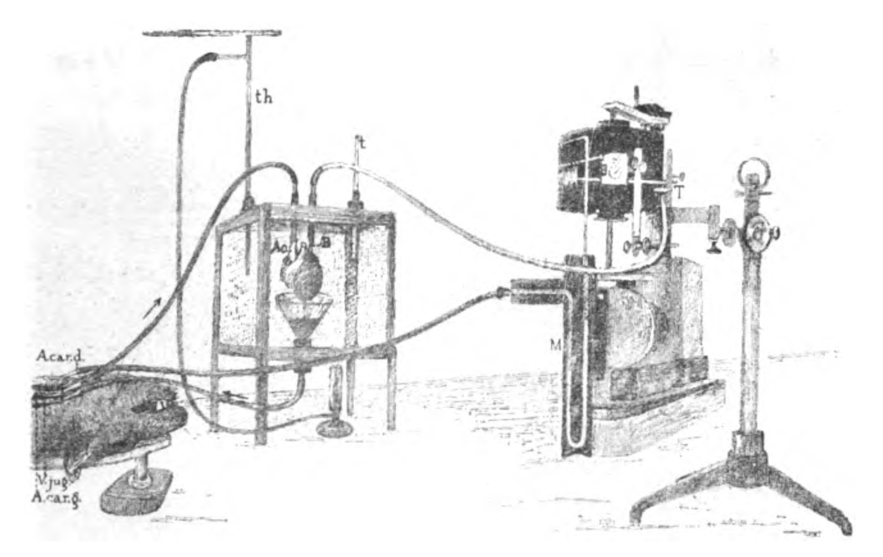


Figure II.

Toutefois, pour des observations prolongées ou des recherches scientifiques, il convient de compléter le dispositif ci-dessus : d'abord, il faut empêcher le refroidissement et la dessication du cœur; à cet effet, il suffit de le placer, ainsi que l'entonnoir, à l'intérieur d'une petite étuve réglée, à parois vitrées (fig. II). Outre les deux ouvertures pour le thermomètre (t), et le thermo-régulateur (th), la paroi supérieure de l'étuve présente encore deux ouvertures dont l'une donne passage à la canule aortique, et l'autre à un tube de plomb flexible; ce dernier se termine à l'intérieur de

(1) La suprarénidine employée par nous fut mise gracieusement à notre disposition par les Laboratoires « Optima » de Bruxelles.

l'étuve par un petit ballon de caoutchouc qu'on introduit dans le ventricule gauche et il est relié extérieurement à un tambour de Marey; on peut ainsi enregistrer les contractions cardiaques.

Dans ce dernier temps, nous avons encore introduit la modification suivante (fig. III) : le cœur étant isolé, comme il est dit ci-dessus, on lie les trois veines caves; de la sorte l'oreillette droite, en se contractant plus tard, expulsera son contenu exclusivement dans le ventricule. D'autre part, on lie l'artère pulmonaire droite, tandis que dans l'artère pulmonaire gauche on fixe une canule de verre sur laquelle on adapte le tube de caoutchouc

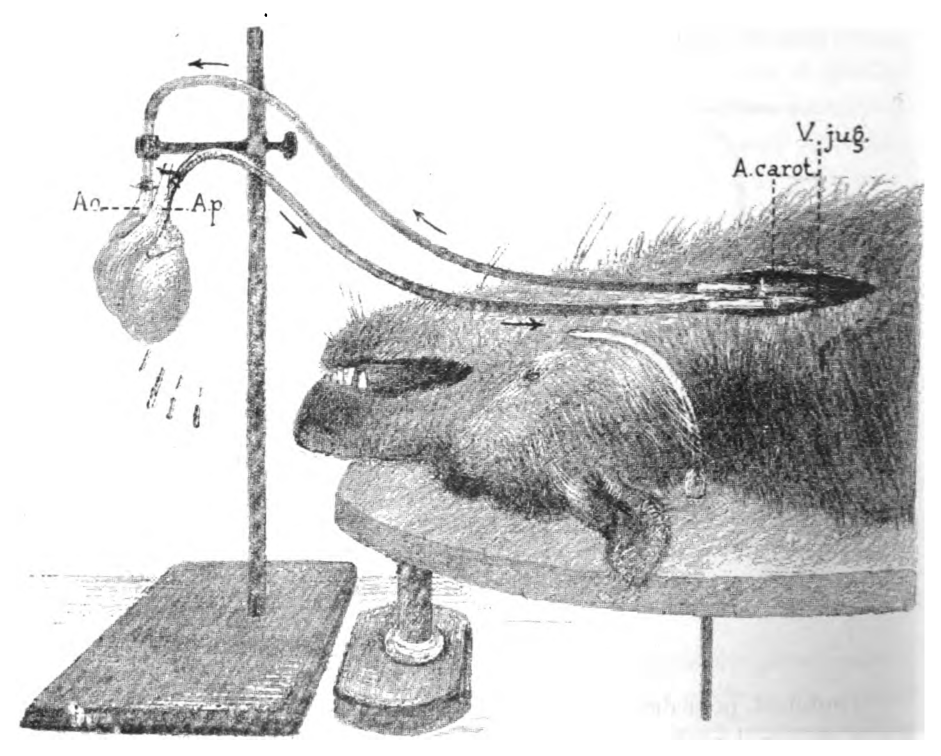


Figure III.

de la veine jugulaire. Le sang expulsé par le ventricule droit retourne ainsi directement dans la veine jugulaire du grand animal, sans stagnation dans l'entonnoir et sans venir en contact avec l'air atmosphérique. En même temps le cœur droit ne travaille plus à vide au même degré : il en résulte, ainsi que nous l'avons observé, que le cœur tout entier se contracte plus énergiquement et plus prestement. Dans ce cas, au lieu d'enregistrer les mouvements cardiaques en introduisant le petit ballon de caoutchouc dans le ventricule gauche, il est préférable de se servir de la méthode

de Langendorff, c'est-à-dire d'accrocher à la pointe du cœur un fil, qui, par l'intermédiaire de poulies, meut une pointe écrivante.

Le cœur isolé de mammifère dont la circulation et les contractions sont rétablies de la sorte, se prête-t-il à des recherches scientifiques? D'après Langendorff, Gottlieb et Magnus, la circulation à travers le cœur isolé doit surtout remplir trois conditions : le milieu ambiant et le sang doivent avoir une température constante et en troisième lieu la pression du sang doit également être constante. Les deux premières conditions sont réalisées par notre dispositif : l'étuve réglée garantit la constance de la température ambiante; la température du sang se maintient aussi au même niveau et en tout cas, à l'aide de couvertures chaudes, est-il possible d'empêcher le refroidissement de l'animal fixé. Par contre, la pression sanguine présente évidemment les variations systoliques et autres qu'on observe normalement chez tout animal (ce qui peut être un avantage); mais ensuite, toute influence nouvelle, à laquelle on soumet le grand animal ou même le cœur isolé, peut se répercuter sur la pression du sang. Cette influence réciproque de ces deux cœurs intercalés dans un appareil circulatoire unique peut ainsi empêcher l'étude de certains facteurs; mais inversement, elle permet aussi d'enregistrer simultanément deux phénomènes circulatoires, qui sans cela demanderaient deux expériences distinctes. Ainsi, ayant disposé l'expérience de la manière présentée dans la figure II, si on injecte dans la veine jugulaire du grand animal de

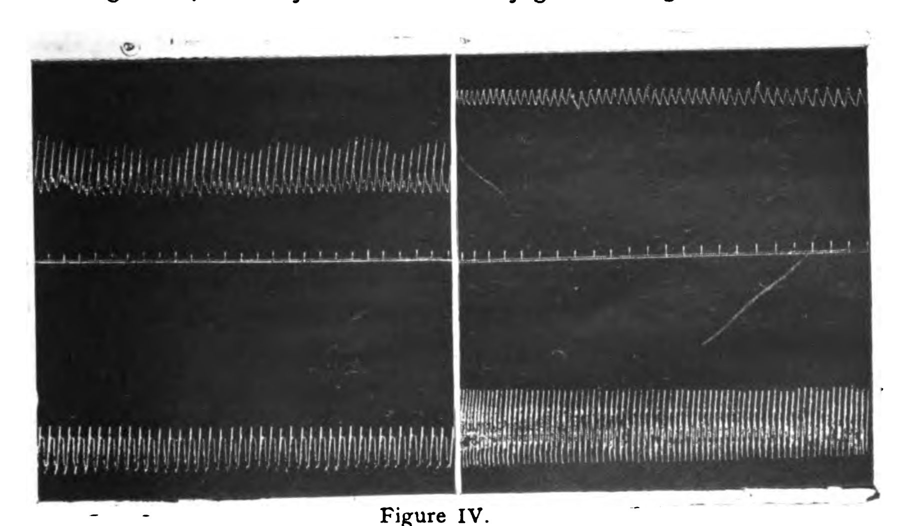


Figure IV.

l'adrénaline, on enregistrera en même temps les modifications de la pression artérielle et les modifications déterminées dans le cœur isolé par

action directe de l'adrénaline, et indirectement par les modifications circulatoires du grand animal. En un mot, ces variations de la pression sanguine présentent, tantôt des avantages, tantôt des désavantages, d'après la question qu'on étudie.

La méthode de circulation artificielle que nous avons décrite ci-dessus pour le cœur, est également applicable à d'autres organes, tels que le rein, le foie, etc., comme le prouvent les expériences en cours.

Gand, novembre 1904.

Nouvelles recherches chimiques sur l'épilepsie (1)

PAR

LE Dr PAUL MASOIN

Médecin à la Colonie de Gheel.

Introduction.

Il est peu de maladies qui possèdent une bibliographie aussi étendue que l'épilepsie. Mais si la somme de travail accumulée sur ce sujet est vraiment prodigieuse, il s'en faut, et de loin, que la « grande névrose » nous ait livré ses derniers secrets.

Théories physiologiques, pures ou associées à des données anatomo-pathologiques, œuvres laborieuses et savantes, conceptions pénibles parfois, souvent plus habiles que fondées, — à l'heure actuelle, aucune de ces hypothèses ne répond par une formule adéquate ou simplement suffisante à ce problème que CHARCOT appelait si volontiers « la grande énigme de la pathologie ».

On sait, d'autre part, les conceptions actuelles et si attachantes qui tendent à considérer l'épilepsie comme une maladie par auto-intoxication. Auto-intoxication, vocable heureux et d'allure bien française, ce terme renferme tout un programme : à la fois thèse et hypothèse, cette conception a rendu d'immenses services et en rendra peut-être de plus signalés encore.

Appliquée à l'épilepsie, est-on autorisé à accepter cette hypothèse avec l'aisance facile dont elle recouvre ce que l'on ignore? Certes, les arguments cliniques, les données anatomo-pathologiques tendent vers cette conception de l'épilepsie dite essentielle, la seule que nous envisagions

(1) D'après un Mémoire couronné par l'Académie royale de médecine de Belgique (Concours Alvarenga, 1904). Le travail in extenso, avec nombreux tableaux, a paru dans la collection des *Mémoires couronnés*, t. XVIII, 1904.



dans le présent travail. Cependant, ces arguments sont loin de posséder une valeur probante telle qu'ils dussent entraîner la conviction.

Le concept de l'auto-intoxication est lié d'autre part à celui d'altérations dans les formules normales des échanges cellulaires. Dans l'état actuel de nos connaissances, les recherches d'ordre chimique apportent-elles quelque élément de nature à fortifier la conviction dans un sens ou dans l'autre? C'est ce que nous nous efforcerons de rechercher dans le présent mémoire en y apportant notre contribution personnelle.

CHAPITRE I.

Aperçu historique et critique des recherches chimiques appliquées à l'étude de l'épilepsie.

Voici, en effet, que dans ce dernier quart de siècle, avec le perfectionnement et la vulgarisation des méthodes d'analyse, on put soulever de nouvelles questions, aborder de nouveaux problèmes; aussi, des recherches furent exécutées en vue de déterminer les modifications chimiques dont l'organisme des épileptiques est le siège. De fait, de nombreux travaux tendent aujourd'hui à montrer qu'il existe chez les épileptiques — du moins chez un certain nombre d'entre eux — un ensemble de processus pathologiques d'ordre chimique dont l'existence était à peine soupçonnée des auteurs anciens.

Certes, bien des travaux mériteraient un examen plus détaillé que celui que nous leur accorderons; sans nous troubler de certains résultats et des déductions souvent étranges qui paraissent en ressortir, nous préférerons parfois ne pas nous y attarder lorsque ces idées s'appuyeront — ou mieux, prétendront s'appuyer — soit sur des expériences hâtives, soit sur des expériences défectueuses, soit enfin sur de grossières erreurs d'interprétation. Notons que la plupart de ces recherches comportent des périodes de temps peu étendues, souvent même de quelques jours. Il n'est guère que quelques expérimentateurs, spécialement favorisés dans leurs moyens de travail, qui aient pu donner à leurs recherches l'ampleur et la durée que réclamait la nature du sujet.

Abordant l'examen de ces diverses catégories de travaux, et tenant pour accessoire l'ordre chronologique des recherches, préférant apporter quelque ordonnance rationnelle dans cet exposé, nous rencontrerons successivement les points suivants :

I. Modifications des propriétés physico-chimiques des urines (quantité, densité, réaction);



II. Elimination des sels minéraux (chlorures, sulfates, phosphates);

III. Elimination des substances organiques (acide urique; urates, produits divers);

IV. Substances anormales (albumine, glucose, acétone, ptomaïnes (?);

V. Toxicité urinaire;

VI. Examen du sang, sérum; liquide céphalo-rachidien; sueur.

Conclusions générales.

Les chapitres suivants sont consacrés à nos recherches personnelles; celles-ci sont basées sur la recherche de la diazo-réaction (EHRLICH).

I. — MODIFICATIONS DES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES URINES.

Il va de soi qu'aucun travail ne porte spécialement sur ces points, assurément secondaires, et qui, pour majeure partie, se trouvent sous la dépendance des autres facteurs.

D'une façon générale, il semble que la *quantité* des urines chez les épileptiques soit plus élevée que chez l'homme sain ou chez les aliénés vivant dans les mêmes conditions. Cette quantité ne se modifie généralement pas sous l'influence des attaques, bien que certains malades présentent une polyurie assez régulière aux jours de crises.

La *densité* des urines subit des variations en sens inverse de la quantité; ce facteur, dépourvu de toute signification propre, dépend complètement de la teneur de l'urine en substances dissoutes.

Les accès d'épilepsie n'entraînent aucune modification particulière, ou pouvant être considérée comme telle, dans la *réaction* des urines. De nombreuses recherches, que nous pouvons personnellement confirmer, ne laissent aucun doute sur ce point.

II. — SUBSTANCES MINÉRALES.

L'élimination des substances minérales et organiques dépend essentiellement du régime et des conditions de vie du sujet en expérience. Ces points, d'une importance capitale, n'ont pas toujours été appréciés avec l'attention et les conséquences qu'ils entraînent au point de vue expérimental. Assurément, il n'est pas aisé de soumettre un aliéné, un épileptique, un idiot, pendant une période considérable, à un régime et à un mode de vie relativement restrictifs, ainsi que l'exigent les recherches sur les échanges nutritifs. Nonobstant ces difficultés, le nombre des travaux publiés sur ce sujet compense dans une certaine mesure les défauts propres à chacun d'eux. Si quelques-uns sont absolument impropres à apporter quelque élément utile à cette étude, il en est d'autres qui, par l'habileté de

leurs auteurs, par la précision des méthodes, par la durée des observations donnent aux résultats des garanties toutes spéciales d'exactitude et de vérité.

Pour ne citer que quelques noms, rappelons les travaux de LAILLIER, de MAIRET et de LÉPINE, en France; ceux de HAIG, en Angleterre; ceux de RIVANO, de AGOSTINI et de MARTINOTTI, en Italie; ceux plus récents enfin de KRAINSKY, en Russie; ces derniers sont les plus importants peut-être de ceux qui contribuèrent à l'étude de l'épilepsie au point de vue chimique.

L'élimination des *chlorures* ne subit pas de modification quelque peu constante. Toutefois, si l'on examine soigneusement les tableaux d'analyses de AGOSTINI (3) et de KRAINSKY (4), on a l'impression que les accès d'épilepsie provoquent parfois une perturbation assez marquée dans cette élimination : il n'est pas rare de constater des écarts assez étendus tantôt pré-, tantôt postparoxystiques.

L'élimination des *sulfates* n'a guère été étudiée que par RIVANO (5) et par KRAINSKY (4). D'après ces auteurs, on ne trouve pas de rapport constant entre l'élimination des sulfates et les attaques. Toutefois, comme pour les chlorures, on trouverait assez souvent une élévation post-paroxystique.

Phosphates. Nous sommes mieux documentés sur ce point que sur les précédents. Partant des recherches relativement anciennes et modestes de BEALE (6) et de MENDEL (7), en passant par celles de LAILLIER (8, 13), de KÜHN (9), de LÉPINE et JACQUIN (10), de MAIRET (11, 12), de BIRT (14), de ZÜLZER (15), on arrive aux travaux plus précis et plus développés de RIVANO (16), de AGOSTINI (3) et enfin de KRAINSKY (4); et ces noms sont loin d'épuiser la série (voir index bibliographique). Sans vouloir entrer dans la critique des résultats invoqués, souvent à tort, par quelques auteurs; sans vouloir, disons-nous, critiquer chacune des conclusions, nous nous arrêterons à celles qui se dégagent des expériences les mieux conduites. Dans ces conditions, les résultats présentent une concordance générale que l'on souhaiterait rencontrer plus souvent dans cet ordre de travaux.

Il existe un rapport assez constant entre les attaques et l'élimination de P_2O_5, les crises étant souvent suivies d'une élimination plus grande; toutefois, cet excès est souvent simplement compensateur d'une diminution préparoxystique. Cet excès semble dû surtout aux phosphates alcalino-terreux, bien que les phosphates alcalins suivent également la courbe générale de cette élimination [RIVANO (16)].

III. — ÉLIMINATION DES SUBSTANCES ORGANIQUES.

Partant de ce fait, que l'élimination de l'urée peut servir en quelque sorte de mesure à l'activité des échanges, de nombreux auteurs se sont attachés à déceler les variations que cette substance pouvait subir chez les épileptiques. C'est ici surtout qu'il y aurait matière à un curieux chapitre sur l'emploi des méthodes d'analyse appliquées à la clinique : dans plusieurs travaux, les précautions les plus élémentaires quant au régime de l'individu ont été négligées; dans d'autres, cette omission est « compensée » (!) par une donnée moyenne plus ou moins arbitraire, etc.; aussi, le nombre des travaux réellement utilisables est-il relativement restreint parmi ceux qui traitent ce sujet.

Parmi ces derniers, il faut citer d'une manière toute spéciale les travaux de AGOSTINI (3), de MARTINOTTI (31), ceux plus récents de KRAINSKY (4) et de GUIDO GUIDI (35). Ces auteurs ont cherché à réaliser autant que possible les conditions d'une expérimentation irréprochable; leurs méthodes sont à l'abri de toute critique, encore qu'on eût pu souhaiter — pour les deux premiers particulièrement — que leurs observations se fussent prolongées sur une plus longue période. Les recherches de KRAINSKY comportent des périodes d'observation de quatre mois; les documents énormes réunis, basés sur une méthode rigoureuse, font de ce mémoire un modèle du genre. Ces divers éléments d'appréciation, qu'une concordance générale des résultats vient heureusement sanctionner, donnent à ces travaux une importance toute spéciale.

D'une façon générale, on peut dire que les accès d'épilepsie s'accompagnent de troubles dans l'*élimination azotée*. La quantité de l'azote total (méthode de KJELDAHL) ne subit guère de modifications, si tant est même qu'elle en présente; le fait essentiel, c'est l'altération des rapports de l'azote dans les diverses formes où il est représenté.

L'*urée* subit des écarts considérables pré- ou postparoxystiques (diminution avant avec excès après, ou inversement); d'autre part, le déficit uréique est compensé par un excès de diverses substances azotées.

Parmi ces dernières, l'*acide urique* entre en première ligne. Ce fait, sur lequel, à diverses reprises, HAIG (24, 26) attira l'attention, a été mis particulièrement en évidence par les recherches si développées de KRAINSKY (4). Sans vouloir aborder ici l'examen de ce côté intéressant de la question, nous dirons avec KRAINSKY, qu'il y a, non pas élimination irrégulière, anormale de l'acide urique (thèse de HAIG), mais qu'il y a des altérations dans les conditions de sa formation : sa production n'est pas

modifiée au point de vue quantitatif absolu, mais seulement dans sa répartition dans le temps.

Assurément, les recherches si bien conduites et si laborieuses de MARTINOTTI (31), de AGOSTINI (3), de KRAINSKY (4) surtout, n'ont pas toujours trouvé une confirmation aussi absolue qu'on eût pu l'espérer (33, 34). Mais les phénomènes biologiques ne donnent jamais de résultats mathématiques; aussi, ne faut-il pas s'étonner si, entre les mains de ces mêmes auteurs, les faits signalés par eux se sont parfois trouvés en défaut et si, d'autre part, des tentatives exécutées par d'autres dans cet ordre d'idées n'ont pas non plus toujours donné des résultats conformes. Mais il est d'autres travaux, cependant, et de très récents, qui appuient les idées générales qui se dégagent des travaux précités; c'est ainsi, notamment, que des recherches de GUIDO GUIDI (35) confirment que les attaques d'épilepsie sont souvent suivies d'une élimination considérable de produits azotés. Il semble ainsi bien vrai que, dans un grand nombre de cas, une augmentation postparoxystique compense une diminution préparoxystique, résultats conformes à ceux schématisés — mais un peu trop — par HAIG dans ses nombreux écrits.

A côté de l'acide urique, on a signalé l'apparition en excès d'autres produits azotés, et particulièrement de la *créatine* et de la *créatinine* [ROSSI (36)]; cette dernière surtout subit dans son élimination des oscillations étendues, qui sont en rapport de temps avec les accès d'épilepsie.

L'élimination des *acides sulfo-conjugués* a fait l'objet de recherches spéciales de la part de GALANTE et SAVINI (38) : à mesure que l'accès d'épilepsie ou son équivalent se rapprochent, la quantité des acides sulfo-conjugués augmente; elle atteint son maximum à l'apparition de l'accès, puis retombe graduellement ou brusquement à la quantité habituelle.

IV. — SUBSTANCES ANORMALES.

Rappelons certains faits signalés passé cinquante ans, mais dont l'importance comme la fréquence furent, à diverses reprises, très justement contestées, à savoir : l'*albuminurie* [SEYFERT (39)] et la *glycosurie* [GOOLDEN (41)] postparoxystiques.

Pour être réels, ces cas sont toutefois peu fréquents. Leur apparition secondaire autorise à interpréter ces faits comme l'expression d'une désassimilation aiguë de l'organisme; la chute de poids [KOVALEWSKY (42)], parfois excessive en regard du nombre d'accès, et observée indépendamment de toute diminution correspondante des ingesta, fournit un sérieux appui à ces observations et à leur interprétation.

L'*acétonurie* a parfois été notée chez les épileptiques. Les recherches de RIVANO (43) ont donné des résultats positifs dans 8 cas seulement sur 28; l'acétonurie observée était, dans ces cas, postparoxystique.

Nous savons d'autre part, par les travaux de DE BOECK et SLOSSE (45), que l'acétonurie est un fait fréquent chez les aliénés. « Les résultats partiellement négatifs de LAEHR et de RIVANO sont dus, disent ces auteurs, à un défaut de précautions suffisantes. » A quoi nous répondons que si LAEHR et RIVANO, et particulièrement ce dernier, ont constaté une acétonurie chez les épileptiques après les accès, alors qu'ils n'en avaient pas observé avant, cela prouve tout au moins qu'une acétonurie particulièrement marquée existe formellement dans plus d'un tiers des cas après les paroxysmes convulsifs.

Nous en rapportant à l'opinion de NEUBAUER-VOGEL (44), l'acétonurie pathologique serait la conséquence d'une désassimilation excessive des substances albuminoïdes.

Pour terminer ce qui a trait aux modifications chimiques qui se rencontrent dans l'urine des épileptiques, rappelons les recherches de GRIFFITHS (47) en vue d'établir la présence de *ptomaïnes* (?) dans les urines de ces malades. Cet auteur a-t-il réussi à tel degré qu'il l'affirme? Cela nous paraît douteux, en dépit de la formule chimique ($C_{12}H_{15}N_5O_7$) qu'il assigne au produit qu'il dit avoir retiré. Il serait utile d'instituer de nouvelles recherches à l'aide de méthodes de contrôle mutuel, les étendant d'autre part aux diverses catégories de malades.

V. — TOXICITÉ URINAIRE.

Désireux de donner aux recherches chimiques une sanction objective, les expérimentateurs se sont également adressés au réactif vivant : mais pour le dire dès ici, l'application de la méthode de BOUCHARD — injection intraveineuse de l'urine à des lapins — a donné les résultats les plus discordants.

Ces dissemblances nombreuses s'expliquent en partie lorsqu'on examine en détail les procédés d'expérimentation; et ceci n'est pas peu de chose si l'on songe que sur une question si simple et si bien délimitée, plus de vingt-cinq travaux ont vu le jour. (Index, nos 49 et suiv.) Certains de ces travaux, et non toujours des moindres par leurs signataires, renferment des erreurs de technique telles, que les résultats devaient nécessairement être faussés: différences énormes dans la rapidité d'injection et de pression du liquide, négligences quant à la température du liquide injecté, sans compter des erreurs dans le mode de calcul, etc. D'autres

travaux, bien conduits assurément, renferment quelques contradictions apparentes qui visiblement ont troublé les auteurs dans leurs conclusions et qui trouveront, en partie du moins, leur explication dans les remarques suivantes.

Toutes les recherches basées sur la méthode de BOUCHARD se heurtent à une objection importante dont il y a lieu de tenir compte dans l'appréciation des résultats. En effet, SLOSSE et GODART (57) ont montré que si, au lieu d'urine, on injecte dans les veines d'un lapin une solution très diluée et exactement dosée d'un corps bien défini (strychnine), on constate que le coefficient toxique varie dans des limites très étendues (rapport de 1 à 6,75). Aussi, appliquant ces résultats à la méthode de BOUCHARD, ces auteurs dénient-ils toute valeur à la notion du coefficient urotoxique et aux recherches qui lui servent de base. Tout en confirmant en partie ces résultats, PAUL MASOIN (67) estime que si la méthode de BOUCHARD est impropre à déceler de légères différences dans la toxicité des urines injectées, elle est applicable néanmoins en tant que pouvant exprimer des différences notables, soit, par exemple, celles variant dans le rapport de 1 à 2 ou à 3. Mais de pareilles différences de toxicité ne paraissent pas se rencontrer chez les épileptiques; du moins, elles sont absolument exceptionnelles, à en juger par les expériences les moins sujettes à critiques.

Nous en rapportant d'une part à l'objection fondamentale ci-dessus formulée, nous appuyant d'autre part sur les objections spéciales dont sont passibles de nombreux travaux traitant de cet objet, nous ne nous croyons pas en état d'exprimer une conclusion de caractère quelque peu général ou même simplement de formuler une opinion qui reflète d'une manière suffisamment exacte la tendance générale des susdits travaux.

VI. — EXAMEN DU SANG.

Tandis que de nombreux expérimentateurs s'essayaient à l'étude des modifications urinaires, d'autres, plus hardis, exerçaient leur habileté à déceler les modifications physiques, chimiques et physiologiques que pourraient éventuellement subir divers liquides de l'organisme : le sang, le sérum, le liquide céphalo-rachidien, voire même la sueur des épileptiques.

Les recherches sur le sang des épileptiques (78 et suiv.) apportent quelques enseignements; mais aucun des résultats ne fournit d'indication bien déterminée, ou tout au moins de nature à apporter des aperçus particulièrement directs sur la pathogénie de l'épilepsie. Les accès

d'épilepsie amènent, semble-t-il, des modifications dans l'alcalinité du sang, dans la quantité d'oxyhémoglobine, dans l'activité de la réduction, dans le nombre et les caractères des globules rouges, dans la densité du sang, enfin dans sa toxicité et quelques autres propriétés physio-pathologiques.

Les variations dans la quantité d'*oxyhémoglobine*, dans l'*activité de la réduction* et dans l'alcalinité du sang sont sensiblement parallèles : diminution postparoxystique, et souvent de longue durée. Par contre, la diminution de la quantité d'oxyhémoglobine ne correspond pas toujours à une diminution du nombre des *globules rouges*. Pour ce qui regarde ce dernier point, on note des variations assez étendues et peu constantes, parfois dans le sens d'une augmentation, parfois dans le sens d'une diminution (figures de destruction globulaire); après l'accès, on constate souvent une augmentation du nombre des globules. Disons ici que des recherches toutes récentes ont montré que les « neurocoques (88) » si hâtivement signalés il y a quelques mois n'étaient autre chose que des figures de destruction globulaire (89, 90), ce que, d'ailleurs, des critiques autorisées avaient aisément fait pressentir.

La *densité* du sang subit, elle aussi, des modifications assez constantes : elle diminue notablement avant les accès et se relève rapidement après. [CLAUS et VAN DER STRICHT (85)].

L'*alcalinité* (91-94) du sang est généralement moindre après les accès, ce qui est dû à une diminution de phosphate basique de sodium. Il est vraisemblable que l'augmentation des phosphates dans les urines correspond, en partie du moins, à la diminution de cet élément dans le sang.

Parmi les nombreux travaux, surtout d'origine italienne, portant sur les modifications que peut présenter le sang des épileptiques, nous devons une mention spéciale à ceux de CENI. Nous relèverons d'abord ceux où il s'attache à mettre en évidence les propriétés tératologiques du sérum sanguin des épileptiques; mentionnons ensuite ses laborieuses recherches sur les propriétés toxiques du sérum de ces malades. Pour ce qui regarde la *toxicité du sang*, les expériences sont assez nombreuses (95 à 102), mais peu démonstratives; s'il était possible de formuler une impression générale, il semblerait que la toxicité du sang soit moindre après l'accès.

Cette incertitude dans les résultats ne doit guère étonner ici, lorsque nous savons l'affinité si grande que les tissus exercent envers les poisons et les toxines, surtout introduits directement dans le sang (102*b*). Il est très vraisemblable que le poison — si poison il y a — ou, mieux dit, les substances étrangères à la composition normale du sang ne font que traverser ce liquide juste en proportion correspondant à leur élimination;

de sorte qu'à un moment donné, on ne pourra jamais en déceler dans le sang qu'une quantité extrêmement minime.

Ces altérations physiques, morphologiques et physiologiques du sang trouvent une confirmation générale dans les travaux sur l'*isotonie* (103, 104) du sang et sur les *propriétés hémo-agglutinantes* (105) du sérum.

Les résultats généraux de ces nombreux travaux tendent d'une façon assez concordante vers la même *conclusion* : la décharge nerveuse qui constitue l'attaque est en rapport (avant ou après) avec des modifications dans les propriétés physiques, chimiques et physiologiques du sang, sans qu'il soit possible de rien inférer sur la nature intime de ces altérations. Le sang paraît y participer par tous ses éléments, tant par ses éléments figurés que par le sérum.

Notons encore les expériences de PELLEGRINI (106) ainsi que celles de DIDE et de SACQUEPÉE (107) sur les variations de *toxicité du liquide céphalo-rachidien* chez les épileptiques. Ces expériences sont peu nombreuses et plusieurs sont sujettes à maintes critiques au point de vue de l'exécution. Telles quelles cependant, elles tendent à supposer que le liquide céphalo-rachidien, normalement dépourvu de toxicité, deviendrait toxique après les attaques.

Et pour terminer cette revue analytique et critique, mentionnons simplement à titre documentaire les essais de CABITTO (108) et ceux de MAVROJANNIS (109) sur la sueur des épileptiques. Résultats contradictoires et sans signification, ce qui n'est pas étonnant.

De tous ces travaux, — et malgré certaines discordances que nous avons suffisamment relevées en lieu et place, — de tous ces travaux, disons-nous, il se dégage une impression d'ensemble que nous essayerons de résumer dans les lignes suivantes.

On peut ranger les résultats en deux catégories suivant leurs caractères positifs ou négatifs; fait remarquable et important, ces caractères concordent avec la nature chimique des substances qui constituent chacun de ces groupes.

Le groupe des substances minérales (chlorures, sulfates) n'est guère influencé par les accès d'épilepsie. Les phosphates suivent dans leur élimination les oscillations du second groupe; ceci est d'ailleurs conforme aux faits d'observation générale.

Le second groupe, groupe des substances organiques, subit des variations qui, sans être absolument fixes en fréquence et en intensité, revêtent cependant par leurs aspects généraux, un caractère propre et de



constance suffisante, tellement qu'il est presque possible de schématiser l'ensemble de ces modifications dans la formule suivante :

Augmentation des phosphates alcalino-terreux;

Fixité de l'azote total;

Diminution de l'urée;

Augmentation de l'acide urique;

Augmentation de la créatine, de la créatinine;

Augmentation des acides sulfo-conjugés;

Apparition de substances anormales [albumine, glucose, acétone, bases ptomaïniques (?)].

En concordance avec ces faits, on a constaté des variations dans les propriétés physiologiques des urines dont la toxicité paraît généralement augmentée; d'autre part, le sang et d'autres liquides de l'organisme présentent, à l'occasion des accès d'épilepsie, des modifications dans leurs propriétés physiques, chimiques et physiologiques.

De l'ensemble de ces faits se dégage une conclusion générale : ***Chez un grand nombre d'épileptiques, les accès s'accompagnent d'une désassimilation excessive, sinon atypique de la substance albuminoïde;*** altération souvent décelable dès avant l'accès, le plus souvent après, mais en aucun cas reliée à cet accès dans un rapport de cause (accès) à effet.

CHAPITRE II.

Recherches personnelles basées sur la diazo-réaction.

Il semblerait que nous fussions suffisamment renseignés sur les éliminations et les modifications que nous dirons élémentaires, par opposition aux éliminations complexes dont la recherche est d'autant plus délicate qu'elle intéresse des faits eux-mêmes plus compliqués.

Chaque méthode nouvelle soulève de nouveaux problèmes en permettant d'aborder de nouvelles questions. La méthode d'Ehrlich (110) appliquée aux diazo-substances, et qui a été le point de départ de tant de travaux, pouvait recevoir ici encore une intéressante application.

Ce sont les résultats de ces recherches qui forment l'objet essentiel de ce mémoire. Pour la facilité de la lecture, indiquons dès ici la division adoptée.

§ 1. — La diazo-réaction d'Ehrlich. Application à l'étude de l'urine des épileptiques Mode d'expérimentation. Notation des tableaux-annexes et des graphiques.

§ 2. — Recherches chez des sujets épileptiques. Observations et résultats individuels (XIII observations).

Parallèlement, recherches chez des sujets normaux soumis au même régime alimentaire.

Recherches similaires chez des aliénés en état de santé et à l'état de maladie.

§ 3. — Propriétés physico-chimiques des substances à diazo-réaction contenues dans l'urine des épileptiques.

§ 4. — Considérations générales sur les résultats.

§ 1. — Application de la diazo-réaction d'Ehrlich a l'étude des urines dans l'épilepsie. Modes d'expérimentation et de notation.

La diazo-réaction d'Ehrlich a déjà fait l'objet de nombreux travaux (1). Elle est suffisamment connue pour que nous nous abstenions d'y revenir.

Il est aujourd'hui bien acquis que la diazo-réaction d'Ehrlich n'apparaît jamais chez un sujet normal ; elle exprime toujours un état pathologique. C'est là un fait essentiel qui ne souffre aucune exception.

Au point de vue particulier qui nous intéresse, il est à remarquer que les teintes de coloration obtenues sont loin d'être toujours identiques ; ces teintes varient de tonalité suivant les circonstances où l'on observe la diazo-réaction (tuberculose, fièvre typhoïde, etc.). La teinte de la mousse subit évidemment des modifications correspondantes, mais moins appréciables que pour le liquide. Il y a donc ainsi *des* diazo-réactions, et non, comme on le croit souvent, *une* diazo-réaction.

Beaucoup d'urines additionnées des réactifs diazoïques donnent lieu à des réactions de couleur jaune. L'intensité et les tonalités de teintes de la mousse sont sujettes à quelques variations : partant du jaune-serin pâle, jaune pur, la gamme des teintes s'étend jusqu'au jaune intense, jaune-orange, même l'orange-rouge. Dans la recherche habituelle de la diazo-réaction d'Ehrlich, ces résultats sont considérés comme négatifs. C'est exact assurément au point de vue spécial auquel on se place dans ces cas particuliers (tuberculose, fièvre typhoïde) ; mais en soi, au point de vue général, et particulièrement dans les relations que les diazo-réactions jaunes

(1) Comme monographies d'ensemble et critiques, nous signalerons tout particulièrement l'important mémoire de Clemens (Deutsches Arch. f. klin. Medic., 1899), l'excellent exposé critique de Lœper et Oppenheim (Gaz. des hôpitaux. Paris, 25 mai 1901), ainsi que les récentes publications de Zunz (Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1900 et 1902). Nous devons à ces dernières une mention toute spéciale, que nous sommes heureux de leur accorder.



offrent avec les diazo-réactions rouges, nous pensons que c'est une erreur. Les recherches que nous avons poursuivies pendant plus de dix mois sur les urines des épileptiques nous ont mené à cette conviction, que l'azo-substance rouge qui s'obtient parfois dans l'urine des épileptiques possède des relations étroites avec certaines azo-substances de couleur jaune. Aussi, systématiquement, avons-nous porté notre attention à égal degré sur toutes les teintes jaunes et rouges, et leurs intermédiaires.

Après quelques semaines d'essais et de tâtonnements, nous avons adopté une notation répondant à une échelle de coloration dont la planche annexée reproduit fidèlement les termes supérieurs (pl. nos 1 à 6). La notation comprend les chiffres 0, 1, 2, 3, 4, avec les intermédiaires 0 +, 1 + et 2 +. Ces chiffres correspondent presque exclusivement à la coloration de la mousse, bien qu'il faille tenir compte aussi dans une certaine mesure de la teinte du liquide.

LIQUIDE	MOUSSE	NOTATION
Jaune; brun pâle; brun jaune . .	Incolore ou à peu près.	0
Mêmes teintes	Légèrement colorée : jaune-chrome pâle; brun pâle.	0 +
Brun jaune; brun	Jaune-serin ; jaune-chrome foncé brunâtre.	1
Mêmes teintes	Mêmes teintes, plus foncées.	1 +
Brun ; brun rougeâtre	Jaune-chrome, orange; jaune marqué.	2
Mêmes teintes	Mêmes teintes plus foncées, parfois légèrement rougeâtres.	2 +
Jaune-orange; brun-rouge; jaune rouge.	Jaune rosé; orange rosé; teinte rosée pure, pâle (pl. nos 3, 4, 5).	3
Rouge foncé, presque pur ou absolument pur.	Rose (pl. no 6).	4

Ces analyses étant d'une lecture fastidieuse et difficile, nous avons pensé qu'il serait utile, à divers égards, d'exprimer les résultats en tracés. La confection en est très simple : la ligne horizontale correspond au zéro, à la réaction nulle, ou à peu près. Un degré plus élevé représente la réaction 1; deux divisions répondent à la réaction 2, et ainsi de suite. Au-dessous sont marqués les accès; en soulignés les accès diurnes, en chiffres simples les accès nocturnes.

La notation inférieure donne la date et permet de recourir aisément aux tableaux-annexes, qui donnent souvent des détails dont nous n'avons pas voulu charger les graphiques (1).

(1) Les tableaux-annexes ont été supprimés du présent travail. Ils occupent une cinquantaine de pages du mémoire in extenso.



Soit dit enfin, la notation o + des tableaux-annexes a été supprimée dans les tracés. Et cela pour plusieurs raisons : d'abord parce que cette réaction, faible, se confond de fait souvent avec le zéro; ensuite, parce qu'elle se rencontre fréquemment chez les sujets normaux et que, dès lors, elle n'a plus aucune signification. Sa suppression systématique donne aux tracés un aspect un peu schématique, mais qui a l'avantage de mettre en relief l'objet même de notre étude. Les détails mentionnés aux tableaux correspondants à ces tracés corrigent ce que les graphiques pourraient avoir de trop absolu; inversement, ils dissiperont plus d'une fois certaines contradictions apparentes entre les accès et les tracés (accès avec absence de réaction ou réaction faible).

§ 2. — RECHERCHES SUR LA DIAZO-RÉACTION DANS L'ÉPILEPSIE.

Voici quelles furent les conditions de travail et la manière dont nous avons conduit ces recherches.

Les épileptiques qui font l'objet de ce travail présentent tous des troubles mentaux de formes et de degrés divers. Ils appartiennent à une institution spéciale, où les malades habitent séparés les uns des autres sous la garde et surveillance de familles auxquelles ils sont confiés.

Ces recherches ont porté sur onze sujets, dont cinq hommes et six femmes. Pendant plusieurs mois consécutifs (certaines observations comportent une période de huit mois), on prélevait une certaine quantité des urines matinales (soir + nuit + matin), celles-ci, on le sait, étant les moins sujettes à des variations étendues. Quelques heures après, personnellement ou par intermédiaire, nous obtenions les échantillons et recueillions les renseignements sur l'état du malade et particulièrement sur les accès tant nocturnes que diurnes. Pour ce dernier point, des annotations étaient faites par l'entourage; les malades que nous ne pouvions pas visiter chaque jour recevaient du moins notre visite deux ou trois fois par semaine, et souvent davantage.

La récolte convenable des urines du matin fut parfois contrariée soit par accès nocturnes ou matinaux, soit encore parce que le sujet, en état d'hébétude ou de délire, était incapable de comprendre ce qu'on désirait de lui; parfois, enfin, on se heurtait tout simplement à la mauvaise volonté du malade.

Le mode de vie des malades (exercice, travail) variait évidemment avec l'état physique et intellectuel des sujets; aussi, faut-il considérer chacun des cas individuellement, ce qui trouvera place aux observations détaillées.



Tout en présentant des caractères généraux très semblables, l'alimentation ne fut pas dans tous les cas absolument identique pour tous les sujets; de même que pour le mode de vie, cette alimentation était en somme assez uniforme pour chaque malade considéré isolément. Ces détails trouveront également place aux observations individuelles. L'objection que l'on pourrait nous adresser, et tirée de la différence même de l'alimentation entre les malades, sera rencontrée plus loin; mais il suffit de réfléchir un instant pour se convaincre que ces différences n'expliquent pas les résultats obtenus, quels qu'ils soient. De plus, nous y opposons les analyses parallèles et d'égale durée (trois à six mois), pratiquées également sur les urines du matin, provenant des personnes préposées à la garde des malades et soumises exactement au même régime alimentaire. Encore une fois, ces considérations ne rendent pas compte des résultats; elles se heurtent d'ailleurs à diverses observations qui se dégagent d'elles-mêmes de ces recherches et qui trouveront mieux place ultérieurement.

Les recherches se faisaient six à huit heures après l'émission; l'expérience nous a appris que l'on pouvait cependant attendre, sans inconvénient, plus longtemps, même jusqu'au lendemain. Ce n'est qu'exceptionnellement que nous nous sommes trouvé dans cette obligation : à peine une douzaine de fois sur une période de dix mois.

Etablissons d'emblée quelques divisions parmi les onze sujets (5 hommes, 6 femmes) qui servent de base à ce travail.

D'après les résultats fournis par ces malades, nous formerons trois groupes :

Groupe I : résultats positifs; il comprend cinq sujets.

Groupe II : résultats négatifs; il comprend deux sujets.

Groupe III : résultats intermédiaires; il comprend quatre sujets, dont trois présentent des résultats à tendance positive et un à tendance négative.

Nous faisons suivre ces observations de deux autres, qui, pour des considérations d'ordre extrinsèque, n'ont pu faire l'objet de recherches systématiques et poursuivies pendant une longue période.

Enfin, ces observations sont suivies de notes sur des sujets normaux qui, pendant plusieurs mois, ont consenti à servir de témoins dans une certaine mesure. La question du régime alimentaire se trouve résolue de cette manière.

Plus loin, enfin, dans la discussion des résultats, on rencontrera des notes recueillies sur des malades de tous genres, mais non épileptiques.

GROUPE I. — RÉSULTATS POSITIFS (1).

I. *(Graphique I.)*

A..., jeune fille, 33 ans. Epilepsie convulsive depuis l'enfance. Accès diurnes et nocturnes, peu fréquents, franchement convulsifs, d'intensité moyenne; période de stertor; pas de délire consécutif. Elle pressent ses accès deux jours à l'avance; s'alimente régulièrement. Poids varie de 45 à 50 kilogrammes. Nourriture peu animalisée (2).

Analyses quotidiennes pendant près de huit mois (de mars à octobre); voir graphique I.

Un coup d'œil jeté sur le graphique amène aussitôt la conviction : aux accès correspond presque toujours une élimination urinaire spéciale que les diazo-réactifs expriment par une réaction de couleur. Il en faut excepter une période marquée en pointillé et qui correspond à des expériences de caractère spécial, sur lesquelles nous reviendrons plus loin (chap. II, § 3).

En général, la réaction de couleur correspond au jour de l'accès; assez fréquemment, elle ne se montre qu'à partir du lendemain ou du surlendemain (20 mars, 7 et 26 mai, 12 octobre); parfois encore, mais plus rarement, elle précède l'accès (2 juin, 23 août, 9 septembre).

La hauteur de la courbe est ici, généralement assez élevée. Les urines offraient alors généralement des colorations de liquide rouge brunâtre; mousse, rosé plus ou moins pur. *Il arriva même parfois* (2 juin, 4 et 9 septembre, 12 octobre) *que la réaction fut franchement et simplement rouge intense pur (liquide), mousse d'un beau rose sans aucun mélange, telle qu'aurait pu l'offrir l'urine d'un tuberculeux.* (Pl., nos 5, 6.)

Les réactions sont de courte durée; lorsqu'il n'y eut qu'un accès, la réaction ne dura guère qu'un jour. Le 16 mai, pour un accès, la réaction dura deux jours, mais fut de faible intensité. Les intensités maximales (cotées 4 au graphique) et qui ne se sont guère présentées que trois ou quatre fois sur une période de huit mois d'observations quotidiennes, persistaient telles environ un jour; d'autre part, ces réactions fortes ne

(1) Observations cliniques plus complètes dans mémoire in extenso.

(2) D'une façon générale, les repas du matin et du soir sont très semblables dans la plupart des ménages. La principale différence porte sur les repas du midi, qui sont plus ou moins animalisés, ou plus ou moins gras.

Matin : café-chicorée, lait, pain, graisse et lard.

Midi : soupe, lard, légumes, pommes de terre; porc salé ou autre charcuterie; hareng ; viande de boucherie, très peu.

Après-midi : la même chose que le matin, le lard en moins.

Soir : une soupe au lait sous formes variables, particulièrement le lait battu ou le lait écrémé, avec addition de quelque féculent.



correspondent pas toujours à un nombre d'accès particulièrement élevé.

Nous avons dit plus haut que les réactions précédèrent parfois les accès d'épilepsie. Inversement, mais rarement, — quatre fois seulement (15 et 26 avril, 18 et 28 octobre) sur cette longue période d'observation, — nous avons noté des accès d'épilepsie sans correspondance avec une réaction de couleur.

II. *(Graphique II.)*

B..., homme, 32 ans. Epilepsie convulsive depuis l'âge de 4 ans. Idiotie. Hygiène générale et alimentation parfaites; régime plus carné et plus varié que chez I.

Accès convulsifs, violents, nocturnes et diurnes; relativement peu fréquents; période consécutive de stupeur.

Les observations comportent une durée de sept mois environ. Dans l'ensemble, les résultats de II sont assez semblables aux précédents.

D'une façon générale, les réactions sont ici de plus longue durée, mais, d'autre part, d'une intensité moindre que chez I. Comme chez I, les réactions correspondent généralement au jour de l'accès; fréquemment elles anticipent (16 avril, 18 mai, 1er juin, 20 et 26 juillet, 28 août, 3 septembre) de vingt-quatre heures; parfois aussi la réaction retarde de vingt-quatre heures (10 mai, 13 et 16 juin, 30 octobre).

Pour un accès bien isolé, la réaction ne dure guère que vingt-quatre heures (du moins à en juger par les urines du matin).

Du 10 au 19 mai, la courbe montra une série d'élévations en rapport avec une période d'accès très fréquents mais incomplets qui dura trois jours, avec des accès convulsifs au début comme aussi à la fin. Du 23 juin au 1er juillet, la récolte régulière des urines fut difficile; le malade se trouvait dans un état de stupidité dû à de fréquents vertiges; l'examen démontra une réaction particulièrement élevée le 25 juin (jour d'accès convulsif nocturne).

Le graphique comprend une période marquée en pointillé; comme pour I, cette période répond à certaines expériences sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement (chapitre II, § 3).

Dans l'ensemble, les réactions sont assez élevées. Nous n'avons rencontré qu'une fois seulement une diazo-réaction qui par la teinte du liquide et de la mousse se rapprochait beaucoup de celle qu'on rencontre dans l'urine des tuberculeux, celle-ci étant toujours prise pour type.

Les teintes intermédiaires (1 + à 2 +) se rencontrent ici plus souvent que chez I. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, cette échelle des teintes, qui va du jaune le plus pâle au rouge, répond assurément à des différences qualitatives; mais elle correspond bien plus à des différences quantitatives

de substance diazoable à coloration rouge; ceci est applicable particulièrement aux teintes 2 et 2 +. Ces faits seront examinés plus en détail dans les chapitres consacrés aux recherches d'ordre chimique (§ 3).

III. *(Graphique III.)*

C..., femme, 41 ans. Stigmates multiples de dégénérescence. Epilepsie depuis l'enfance. Accès convulsifs, d'une violence et d'une fréquence peu communes. Aussi, la malade est-elle entourée d'une surveillance proportionnée à la gravité de la maladie. Les accès sériés sont fréquemment suivis d'une période de confusion mentale qui dure plusieurs jours. Malgré les conditions assez variables, l'appétit est toujours excellent; la malade mange pour ainsi dire d'une façon automatique. Poids, 55 kilogr. environ. Régime alimentaire semblable à I.

Les accès se présentent fréquemment sous forme de périodes irrégulières dans leur apparition et dans leur durée. La récolte absolument régulière des urines rencontra souvent des difficultés, mais dont la persévérance de l'entourage vint généralement à bout.

A l'examen de ce graphique, on sera d'emblée frappé de la fréquence des réactions, ce qui répond d'autre part à l'état d'épilepsie presque incessant de la malade.

Recherchant alors les périodes d'accalmie relative (telles, par exemple, du 17 au 27 avril, du 11 au 26 juin, du 6 au 14 juillet, du 19 au 25 juillet, etc.), on constatera qu'elles sont exprimées par un tracé horizontal qui correspond au zéro (réaction nulle). Examinant d'autre part les périodes d'accès (du 8 au 13 mars, du 28 mars au 9 avril, du 28 avril au 8 mai, du 27 juin au 7 juillet, du 15 au 18 juillet, du 27 au 29 juillet, enfin la longue et grave période qui dura de la fin août jusque vers le 16 octobre), — si on examine, disons-nous, les tracés qui correspondent à ces périodes, on constatera que celles-ci se traduisent par des hauteurs de courbe qui varient de 1 à 2. Le caractère essentiel de ces périodes (accalmie ou crise) est, dans l'ensemble, parfaitement reproduit par le tracé, tellement qu'il serait presque possible de reproduire schématiquement le graphique en se guidant uniquement sur la notation des accès.

La hauteur de courbe dépassa rarement la notation 2. Deux fois cependant (26 et 28 juillet), au lieu d'une réaction mousse jaune intense (liquide renfermant cependant dans ce cas une certaine quantité d'azosubstance rouge, comme nous le verrons plus loin), nous avons rencontré une réaction franchement rouge-rose.

Une fois surtout (le 26 juillet), la réaction fut particulièrement intense, la mousse étant d'un rose franc (voir pl. nos 5, 6); aucune circonstance ne pouvait expliquer ce fait, lorsque deux jours après (28 juillet), la malade fut frappée d'un accès d'une violence telle, qu'on crut qu'elle succombait:

c'était le début d'un état de mal épileptique grave qui dura près de quatre heures. Le lendemain matin, la malade déjeuna comme si rien d'anormal ne s'était passé; les urines, qui la veille (28 juillet) avaient donné une réaction notée 3, montraient le 29 une réaction nulle.

Deux fois encore (nuit du 16 au 17 septembre, ainsi que du 29 au 30 septembre), il y eut quelques accès sériés qui durèrent au total une à deux heures; ils ne s'expriment pas par des hauteurs plus élevées dans la courbe. Mais il est à noter qu'ils font partie d'une très longue période, avec courbe continuellement élevée. On comprend que, dans ces conditions, de nouveaux accidents ne soient pas exprimés d'une manière spéciale dans le tracé.

On aurait tort d'exiger une concordance absolument rigoureuse entre ces divers ordres de faits. En biologie, il n'y a pas de résultats qui soient mathématiques; à part quelques faits de caractère bien déterminé, l'organisme ne répond pas indéfiniment d'une manière absolument proportionnelle aux actions physiques ou chimiques qui peuvent solliciter son activité.

IV. *(Graphique IV.)*

D..., femme, 35 ans. Grande et physiquement bien constituée; face légèrement bouffie, circulation parfois lente (subcyanose). Poids, 77 kilogr. Accès convulsifs peu fréquents; souvent précédés, mais surtout suivis de troubles psychiques. Démence; type du caractère épileptique.

La malade pressent ses accès d'épilepsie et demeure au lit durant toute la durée de la crise, même y prenant ses repas, sans qu'à cet égard rien ne soit modifié à son régime habituel.

Alimentation peu carnée; surtout végétale et lactée (comme I et III).

L'état délirant consécutif aux accès contraria souvent la régularité absolue des analyses durant les périodes de crises.

Nous en tenant aux faits tels que nous avons pu les noter, on verra que les périodes de crises se traduisent par des élévations variables dans les hauteurs de la courbe. Généralement peu élevées, ces élévations n'atteignirent guère les cotes supérieures que lors des crises quelque peu prolongées (24 mars au 1er avril, 27 septembre au 2 octobre, auxquelles on peut joindre celle qui les précéda de quelques jours). Quatre fois seulement (les 22, 23, 28 et 30 septembre), nous avons noté des réactions rouges à mousse rosée; le 30, j'observai du rouge absolument pur, mousse rose intense. Dans ces divers cas, surtout du 28 septembre au 1er octobre, la malade présenta des troubles psychiques particulièrement accusés.

A diverses reprises, notamment les 22 et 28 septembre, les fortes réactions précédèrent de vingt-quatre heures les accès; dans la plupart des

autres cas, les réactions se sont montrées le jour même, ou le lendemain, parfois le surlendemain.

On remarquera enfin que quelques accès d'épilepsie se sont produits sans introduire de modification à la courbe. Ceci s'accorde avec cet autre fait à savoir, que, d'une manière générale chez cette malade, les réactions urinaires sont peu élevées. Seuls, des paroxysmes quelque peu conséquents paraissent liés aux éliminations urinaires spéciales que nous étudions.

V. *(Graphique V.)*

E..., homme, 33 ans. Dès l'enfance, retard de développement psychique. A partir de la quinzième année, vertiges; diminution de l'intelligence.

Insensiblement, les accès ont pris un caractère convulsif; ils sont de courte durée et ne paraissent influencer en rien l'état du sujet. Poids varie de 50 à 53 kilogrammes. Le sujet s'occupe de menus travaux aux champs, sous la surveillance d'un de ses proches.

Comme pour les graphiques III et IV, il faut s'attacher surtout aux périodes d'accès et les comparer aux périodes de repos. A cet égard, ce tracé nous montre particulièrement deux périodes (du 6 au 15 avril, et du 28 mai au 4 juin), auxquelles correspondent des analyses à peu près régulières. Comparant ces deux périodes de crises aux longs intervalles d'accalmie, on voit un contraste évident : d'une part, des réactions qui varient de 1 au 2, donnant même une fois du 4 (réaction absolument pure, le 3 juin); d'autre part, le zéro absolu correspondant aux périodes intercalaires.

A ces deux périodes, nous aurions pu en ajouter une troisième (du 27 avril au 7 mai) si elle n'avait présenté trop d'irrégularités dans la récolte des urines; telles quelles cependant, les indications permettent, avec très grande vraisemblance, de rapprocher ces résultats de ceux des deux autres périodes.

GROUPE II. — RÉSULTATS NÉGATIFS (1).

Ce groupe comprend deux sujets parmi les onze sur lesquels ont porté nos recherches. Dans les deux cas, les observations comportent une durée de cinq mois et demi d'analyses quotidiennes.

VI.

F..., femme, 31 ans. Physiquement se présente bien. Epilepsie depuis plusieurs années. L'intelligence est assez bien conservée. Accès rares, très violents, précédés, mais surtout suivis d'une période de confusion mentale. Santé florissante. Alimentation assez carnée. Poids varie de 65 à 68 kilogrammes.

(1) Rappelons que le mémoire in extenso renferme des notes cliniques plus détaillées que celles consignées dans le présent travail.



Les urines du matin, examinées dans les mêmes conditions que celles des malades précédents n'ont jamais donné de réaction de couleur — ni jaune, ni rose — avec les diazo-réactifs. Nous nous refusons, en effet, à accorder plus d'importance qu'il ne convient à de simples soupçons de coloration, qu'un œil exercé peut seul apprécier, et qui se sont parfois montrés peu après (3 à 4 jours) un ou plusieurs accès.

VII.

G..., homme, 19 ans, bien constitué. Epilepsie depuis plusieurs années. Accès vertigineux très nombreux ; accès convulsifs assez fréquents, mais ne laissant guère de troubles psychiques après eux. Intelligence suffisante Alimentation très semblable à VI ; poids varie de 60 à 65 kilogr.

Les résultats sont très semblables à ceux du sujet précédent. Parfois aussi, comme chez VI, on note une tendance à quelque réaction de couleur qui concorde précisément avec une fréquence plus grande de l'épilepsie. (Voir notamment les 25 mars, 13 avril, 17 août.) Par eux-mêmes, ces résultats sont assurément dépourvus de toute signification; mais rapprochés de ceux décrits dans le premier groupe (résultats positifs), ils ne sont pas dépourvus de tout intérêt.

Ils sont d'ailleurs confirmés par les observations que nous avons eu l'occasion de faire quelques semaines plus tard chez ce même malade, alors qu'il présenta un état de mal épileptique sous forme d'accès vertigineux, avec quelques secousses de la tête, de la face ou d'un segment de membre.

Du 10 au 15 septembre, ce malade eut des accès vertigineux particulièrement fréquents : de cinquante à soixante par jour (le 10), ils s'élevèrent à plus de cent les journées du 13 et 14 ; température normale ; pouls : 80. Etat semi-conscient ; automatisme ; tendance à alimentation excessive. Durant ces jours et les suivants, nous n'avons pas constaté de franche réaction de couleur : une seule fois seulement, le 16, nous avons noté, avec le para-, une réaction simplement jaune, au premier degré. Sous de nombreux rapports donc, ce cas se rapproche du précédent ; comme ce dernier, et malgré quelques indications intéressantes, nous n'hésitons pas à le classer parmi les résultats négatifs.

GROUPE III. — RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES.

§ 1. — Résultats a tendances positives.

VIII. *(Graphique VI.)*

Ce cas pourrait rentrer aisément dans le groupe des résultats franchement positifs ; nous avons préféré l'en écarter pour conserver au premier



groupe un caractère un peu schématique peut-être, mais d'autant plus net, plus démonstratif.

H..., homme, 51 ans. Accès d'épilepsie depuis de très nombreuses années (enfance?). Multiples stigmates de dégénérescence. Langage très réduit. Circulation défectueuse; phénomène de la main dite succulente. Alimentation presque exclusivement végétale et lactée.

D'une façon générale, la courbe des réactions correspond sensiblement à celle des accès. On pourrait cependant faire remarquer que chez ce malade les réactions de couleur paraissent d'assez longue durée comparativement au nombre relativement restreint des accès; ce qu'on pourrait plus justement exprimer en disant que la réaction, au lieu de se traduire en hauteur, s'exprime en largeur.

L'intensité des réactions atteint fréquemment le degré 2, et le dépasse même.

Comparant les résultats détaillés (tableaux VIII) aux tableaux dressés parallèlement d'après les expériences concomitantes exécutées sur un sujet normal (N^3) soumis au même régime alimentaire, le contraste apparaît aussitôt; les tableaux N^3 sont d'ailleurs identiques aux tableaux N^2 et N^1, qui se rapportent également aux sujets normaux (témoins) : à part quelques légères inflexions (o + à 1), les réactions sont nulles. Au contraire, les tracés III, V (auxquels on joindrait aisément VIII, le présent) montrent des courbes dont le dessin et la hauteur reproduisent assez exactement l'allure de la maladie.

On remarquera enfin une période marquée en pointillé, s'étendant du 20 juin au 12 juillet: elle correspond à des expériences à l'aide de tannigène (0,50 gr. à 1 gr. par jour). Bien que durant cette période de trois semaines le sujet n'ait présenté que trois accès d'épilepsie, les urines ont montré d'une façon presque continue une réaction de couleur assez élevée (de 1 à 2), due vraisemblablement à des produits de décomposition du tannigène. Ce résultat concorde avec celui obtenu chez le sujet VII, au cours d'ingestion de tanin (1).

IX. *(Graphique VII.)*

I..., jeune fille, 26 ans. Epilepsie convulsive depuis une dizaine d'années. Conformation cranienne défectueuse, asymétrie faciale. Démence.

Les accès sont souvent d'une grande violence et sont parfois suivis d'une période de confusion mentale persistant plusieurs jours; automatisme. Quoique anémique, état de santé passable. Poids varie de 44 à 45 kilogrammes. Règles irrégulières.

---

(1) Voir mémoire in extenso pp. 34 et 46 (action du tanin intus, et in vitro).

Les accès se présentent presque toujours durant une dizaine de jours consécutifs, formant ainsi une période assez nettement distincte des périodes intercalaires, qui sont généralement assez étendues.

Examinant les longues périodes d'accalmie (avril, mai, première moitié de juin, mi-juillet, courant d'août, seconde moitié des mois de septembre et octobre), nous constatons que durant ces périodes, les réactions diazoïques de l'urine sont nulles. Mais aux approches de périodes d'accès (vers les 17 et 20 juin, 5 et 11 juillet, 25 et 30 juillet, 21 août, début d'octobre, novembre), une diazo-réaction d'intensité et de caractères variables, souvent rose, se montre dans les urines. Les périodes d'accès sont faciles à reconnaître d'emblée : de la fin juin à mi-juillet, fin juillet et août, mi-septembre, début d'octobre et de novembre, mi-novembre, première moitié de décembre. Certes, les réactions ne se montrent pas toujours d'une intensité proportionnelle aux périodes d'accès. D'autre part, au cours d'une période d'accès incomplets (du 9 au 15 septembre), nous avons observé une réaction spécialement élevée (notée 4), coïncidant exactement avec un jour d'accès convulsifs francs.

De plus, du 16 au 23 novembre nous avons noté une série de réactions légères dans l'ensemble, mais particulièrement marquées au début, c'est-à-dire aux jours d'accès.

Dans un ordre de faits opposés, nous avons observé chez cette malade des périodes d'accès sans qu'une réaction apparaisse dans les urines : ce fut notamment le cas à la fin de mai, début de juin, début d'octobre, début de décembre. Nous ignorons les motifs de ces variations.

On le voit, l'ensemble des résultats classe ces derniers dans le groupe des intermédiaires entre les résultats franchement positifs et ceux à tendances négatives. La tendance générale permet de ranger cette observation dans la catégorie des résultats de caractère positif.

X.

J..., femme, 41 ans. Epileptique depuis la jeunesse; il s'agit d'un cas d'idiotie. Asymétries craniennes et faciales.

Les accès convulsifs sont peu fréquents; souvent simplement mensuels et sans concordance avec les époques menstruelles. Intelligence des plus réduites; réglée régulièrement. Poids : 50 kilogr.

Cette malade a été l'objet d'observations intermittentes pendant plusieurs mois (de février à fin juin 1903). Ces recherches nous ont toujours donné des résultats négatifs, c'est-à-dire absence de réaction correspondant à une absence d'accès. Le hasard n'a pas voulu que ces essais correspondent à un jour d'accès ou simplement proche.

A partir du mois de juillet, les recherches furent plus suivies, et alors aussi des résultats positifs se dégagèrent peu à peu. C'est ainsi, qu'à diverses reprises, une réaction rosée sinon franchement rose se montra dans l'urine, en concordance d'autre part avec des accès d'épilepsie.

Ces réactions précédèrent parfois de un ou deux jours les accès; le plus souvent elles se montraient endéans les vingt-quatre heures; parfois enfin la réaction fut nettement post-paroxystique.

D'une manière générale, les réactions furent de faible intensité, tellement que nous n'hésitons pas à reconnaître que seule une grande habitude pouvait assigner à ces réactions la valeur qui leur revenait. L'ensemble des recherches fut certainement de caractère positif, et cependant, nous préférons ranger le cas dans le groupe intermédiaire, ne voulant pas charger la démonstration d'éléments sujets à contestations. Présentée et formulée avec ces réserves, la démonstration demeure ainsi en deçà de la vérité.

§ 2. — Résultats a tendances négatives.

XI.

K..., homme, 25 ans. Epilepsie dès l'enfance, idiotie; asymétries craniennes et faciales. Santé chétive. Son état de gâtisme contraria fréquemment la récolte des urines en état convenable pour l'examen.

Accès convulsifs fréquents; souvent en série; tant nocturnes que diurnes.

De tous les malades en expérience, c'est le seul qui ait été soumis à un traitement bromuré continu (2 à 5 gr. le soir).

A dire vrai, ce cas apporte quelque trouble dans les résultats. Non seulement on note l'absence de réactions rosées ou roses malgré la grande fréquence des accès (mois de juillet), mais très souvent on constate l'absence absolue de toute réaction, quelque faible qu'elle puisse être.

A cet égard donc, ce sujet rentre bien dans la catégorie des résultats négatifs. Et cependant, si par la pensée on élevait uniformément de quelques degrés toutes les réactions rencontrées chez le malade, les hésitations d'interprétation se dissiperaient en grande partie. On pourrait dire peut-être que si les réactions urinaires sont particulièrement faibles chez ce sujet, c'est que cet organisme ne participe aux troubles généraux de l'épilepsie qu'en rapport avec la vitalité de ses tissus et de ses cellules. De fait, ce malade est anémique, chétif, dans un état de santé vraiment misérable.

Nous avons cependant rencontré deux fois (3 et 8 juin) des réactions nettement rosées : ces jours font partie d'une période d'accès (fin mai

à mi-juin). A cet égard, ce sujet se comporte comme les malades à résultats positifs.

Ce cas chevauche, semble-t-il donc, à la fois dans les deux groupes. Pour ne pas encourir le reproche de forcer la démonstration, nous nous déciderons à le placer dans la catégorie des résultats négatifs.

Observations complémentaires chez quelques épileptiques dans diverses conditions.

Nous rangeons ici quelques observations de même ordre que les précédentes, mais qui, pour divers motifs, n'ont pu faire l'objet d'analyses quotidiennes ou même quelque peu suivies. Telles quelles cependant, elles ne seront pas sans intérêt : l'une d'elles vient grossir le groupe des résultats positifs; l'autre, au contraire, entre dans le groupe des résultats nettement négatifs.

XII.

(Epilepsie rare, résultats négatifs. Etat de mal, résultats positifs.)

L..., homme, 18 ans ; épilepsie convulsive s'est manifestée il y a quatre à cinq ans. Accès très rares suivis de confusion mentale. En dehors de cet état, sujet calme, intelligence bornée ; s'occupe de menus travaux.

Des examens d'urines pratiqués à diverses reprises, au hasard des circonstances (en dehors des jours d'accès), n'ont jamais montré de diazo-réaction.

Nuit du 15 au 16 novembre 1903, le sujet présente quatre accès convulsifs violents. Dans la matinée du 16, plusieurs accès; s'alimente; le soir, température : 39°2 ; pouls : 80 environ. Les urines ne montrent aucune diazo-réaction.

Lendemain : pas de nouveaux accès. Le malade est levé, s'alimente convenablement; état hallucinatoire persiste. Les urines présentent avec les réactifs diazoïques une réaction rose nette et pure.

XIII.

(Epilepsie peu fréquente; résultats toujours négatifs.)

M..., homme, 57 ans. Epilepsie convulsive depuis l'âge de 15 ans. Torpeur intellectuelle; caractère difficile. Accès peu fréquents; période intercalaire parfois de trois à quatre semaines.

Les urines pré-paroxystiques (1 à 2 heures), non plus que les urines post-paroxystiques (idem), non plus enfin que les urines recueillies dans les périodes intercalaires, n'ont jamais donné de réaction de couleur avec les réactifs diazoïques.

Pour être complet, nous devrions mentionner encore les très nombreux



essais que nous avons faits sur des urines d'épileptiques recueillies au hasard des visites. Malgré l'intérêt qui se dégage de cet ensemble, nous préférons ne pas faire entrer ces résultats en ligne de compte, les recherches systématiques nous ayant appris combien la prudence est de nécessité en pareille matière.

Recherches chez des sujets normaux.

En possession d'un certain nombre de résultats positifs, et dans le but d'éliminer l'influence des circonstances accidentelles de nature extrinsèque (particulièrement l'alimentation) qui auraient pu éventuellement introduire quelque trouble dans ces résultats, nous avons jugé indispensable de faire parallèlement les mêmes recherches chez quelques sujets normaux soumis au même genre de vie que les malades.

Nous nous sommes adressé à trois sujets dont l'âge les rapprochait beaucoup des malades confiés à leur garde et surveillance.

Le premier, N^1, 40 ans, sujet témoin de la malade III, de 2 ans plus âgé qu'elle; ces expériences ont duré quatre mois et demi.

Le second, N^2, 28 ans, témoin du malade V; ces expériences ont duré un mois et demi.

Le troisième, N^3, 41 ans, témoin du malade VIII, 51 ans; ces expériences durèrent trois mois.

Tous ces sujets jouirent d'une bonne santé durant toute la durée des expériences. Ils se livraient au travail des champs et s'alimentaient exactement comme les malades confiés à leurs soins. En dehors de très légères teintes jaunes que donnent parfois les urines les plus normales avec les diazo-réactifs, nous n'avons jamais rencontré chez eux des réactions quelque peu anormales ou même simplement excessives, comparables à celles que présentaient souvent les malades à l'occasion des accès d'épilepsie.

Ces recherches de contrôle nous ont également appris — simple confirmation d'ailleurs — que les urines de l'homme sain, en état de santé parfaite, ne présentent jamais de diazo-réaction rouge-rose semblable ou même simplement approchante de celle observée dans les urines pathologiques.

Un examen comparatif des tableaux-annexes des sujets N^1, N^2, N^3, d'une part, — des sujets III, V, VIII, d'autre part, — nous permet donc d'éliminer toutes les influences extrinsèques agissant à égal degré sur les uns et les autres; la différence ressortit tout entière des malades eux-mêmes, et plus spécialement de leur état d'épilepsie.

Et s'il était nécessaire d'insister encore sur ce point, nous invoquerions



les cas IX et X du présent mémoire : deux malades, deux femmes épileptiques, vivant sous le même toit, d'une vie et d'un régime alimentaire absolument identiques. Un coup d'œil jeté sur les tableaux respectifs les différencie considérablement dans les résultats.

Avant de clore ce chapitre, il ne sera pas inutile de prévenir quelques *objections* de nature et de portée variables.

Il est un premier fait, à savoir : *la diazo-réaction ne se rencontre jamais chez un individu absolument sain*. Ceci est un fait acquis; les formules adoptées actuellement pour les réactifs préviennent d'une manière absolue les erreurs de la technique primitive.

La seconde objection est tirée de l'*état de santé* des sujets, ce qui prévient l'hypothèse que les malades pourraient être atteints de tuberculose. Mais rien n'autorise à le supposer; ils jouissent tous d'une bonne santé, contrôlée par des pesées à intervalles variables. Voici près de deux ans que ces sujets sont l'objet d'une observation toute spéciale : or, chez aucun d'eux, ni le poids, ni l'état de santé n'ont laissé en rien à désirer. Au surplus, cette hypothèse serait inconciliable avec les caractères particuliers de la diazo-réaction que nous avons rencontrée (§ 3) ainsi qu'avec les circonstances d'apparition.

Une troisième objection pourrait être tirée de l'*état mental* spécial des malades. En dehors de nos expériences sur les épileptiques, nous avons fait de très nombreuses recherches sur des aliénés de différentes catégories à l'état de santé : délirants, déments, imbéciles, idiots. Jamais, chez ces individus, bien portants pour le reste, nous n'avons rencontré une diazo-réaction comparable même de loin avec celle observée chez les épileptiques; nous avons souvent rencontré chez eux des réactions jaune pâle, telles qu'on en observe chez des individus sains.

Enfin, nous avons fait des recherches semblables chez des *aliénés de diverses catégories à l'état de maladie*.

Nous avons rencontré une diazo-réaction rose intense dans deux cas de *refus d'aliments* persistant depuis plusieurs jours; dans ces deux cas la réaction était d'un beau rose pur et intense, d'une teinte comparable à celle qui s'observe dans la tuberculose. Ajoutons qu'en dehors de cette période d'inanition partielle et passagère, ces sujets jouissent encore d'une bonne santé et ne peuvent notamment, à aucun titre, être suspectés de tuberculose.

Nous avons rencontré enfin une diazo-réaction au cours de quelques *maladies incidentes;* leur énumération est d'intérêt secondaire ici. Les détails se trouvent consignés dans le mémoire in extenso.

En dehors de l'épilepsie — où elle affecte un caractère spécial — et malgré la grande diversité des états morbides où nous avons recherché la diazo-réaction, les cas où nous l'avons retrouvée avaient ceci de commun : *une désassimilation particulièrement active de l'organisme, un autophagisme intense.*

§ 3. — ETUDE CHIMIQUE DE LA DIAZO-RÉACTION ET DE L'AZO-SUBSTANCE OBTENUES DANS L'URINE DES ÉPILEPTIQUES.

Après avoir constaté l'existence d'une réaction diazoïque, nous avons cherché à identifier jusqu'à un certain point la ou les substances qui, avec les diazo réactifs, donnaient lieu à une réaction de couleur; tout au moins, dans les étroites limites où nos moyens de travail nous obligeaient, nous avons cherché à connaître si ces substances jouissaient des mêmes propriétés physico-chimiques que les substances analogues contenues dans les urines des tuberculeux, ces dernières étant prises pour type.

Nous examinerons d'abord comment ces substances se comportent vis-à-vis de divers réactifs (charbon animal, tanin, permanganate de potassium, acide chromique, eau oxygénée, glucose).

Nous verrons ensuite ce que devient cette substance dans les urines abandonnées à elles-mêmes, et d'autre part, le moyen de l'y conserver. Enfin, par un dissolvant approprié, nous avons cherché à isoler l'azo-substance rouge, et nous avons recherché quelqu'une de ses propriétés.

Pour le dire dès ici même, une conclusion affirmative se dégage de ces recherches, et nous disons : puisque cette ou ces substances à réaction diazoïque, qui se montrent dans l'urine de certains épileptiques, se comportent d'une manière semblable — mais non absolument identique — vis-à-vis des mêmes agents chimiques et physiques que la ou les substances analogues contenues dans l'urine des tuberculeux, nous concluons que les premières appartiennent au même groupe chimique que les secondes.

Charbon animal. — Si on filtre une urine d'épileptique à diazo-réaction sur du charbon animal pur, le charbon retient absolument toutes les substances à diazo-réaction, aussi bien celles à réaction jaune que celles à réaction rose. D'autre part, si on reprend le charbon par l'eau, par l'alcool éthylique, par l'éther, ou par l'alcool amylique (le motif de ce choix apparaitra plus loin), on ne retrouve pas dans le filtrat la substance à diazo-réaction.

Ces faits sont conformes à ceux observés pour l'urine des tuberculeux.

Tanin. — 1° L'addition d'une très faible quantité de tanin à une urine



qui donne une diazo-réaction parfaite (L. rouge, M. rose) empêche la réaction de se produire. Le fait est particulièrement évident lorsqu'on opère sur une urine qui donne une réaction nette mais faible.

Il faut avoir soin de n'employer qu'une minime quantité de tanin (quelques paillettes suffisent), attendu que cette substance provoque par elle-même, à l'addition des réactifs diazoïques, une coloration jaune brun qui gênerait les observations ultérieures.

2° L'addition de tanin à une urine qui donne une réaction orange plus ou moins foncée (notation 1 +, 2, 2 +) empêche la production du rouge dans la réaction; seule, une coloration jaune peut se produire, due, partie au tanin lui-même, partie aux substances qui, par elles mêmes, donnent une réaction jaune et qui échappent à l'action du tanin.

Il est possible cependant que le tanin agisse également sur quelques composés qui donnent simplement une coloration jaune. Notre impression est qu'il en est réellement ainsi, sans pouvoir en fournir une démonstration bien nette.

3° Si, au lieu d'ajouter le tanin avant la réaction, on l'ajoute après, la coloration rouge persiste. Une très légère réserve n'est peut-être pas inutile, par ce fait, que le tanin ainsi post-ajouté provoque une coloration brun verdâtre qui contrarie une observation rigoureuse; par une série d'essais, et en tâtonnant, on parvient cependant à se faire une conviction. Le tanin agit donc sur la substance que nous dirons diazoable; il est inactif vis-à-vis du composé azoïque une fois formé.

Ces faits sont conformes à ceux observés pour les diazo-substances contenues dans l'urine des tuberculeux.

Substances tannigènes, intus. — Si un sujet tuberculeux dont l'urine présente la diazo-réaction fait usage de préparations riches en tanin (telles, par exemple, la décoction de feuilles de *Uva Ursi*, la décoction de quinquina, la teinture aqueuse de ratanhia), la diazo-réaction disparaît (BURGHART).

Nous avons donc administré à plusieurs sujets épileptiques une potion composée comme suit : Vin de quinquina, 270 grammes; teinture aqueuse de ratanhia, 30 grammes. Agiter. Prendre tous les jours environ 40 à 45 gr.

Les périodes d'expérimentation sont représentées en pointillé sur les graphiques (A..., graphique I, du 10 juin au 13 août; B..., graphique II, du 21 août au 23 octobre).

Or, nous avons constaté que chez A..., comme aussi en partie chez B. ., les réactions rosées et rouges disparurent à partir du moment de l'emploi de cette potion; l'action fut moins nette cependant chez B...

que chez A... Il nous a semblé cependant, — et, à cet égard, les deux expériences se confirment mutuellement — qu'à la longue, après quelques semaines d'usage, l'action de ces produits semblait s'atténuer. Est-ce dû à un défaut de transformation du tanin en acide gallique ou à quelque autre cause? — Nous ne saurions le dire. Toujours est-il que le fait, en lui-même, est un élément qui, s'ajoutant à d'autres, permet de rapprocher la diazo-réaction des épileptiques de celle observée chez les tuberculeux.

Nous avons fait également un essai chez la malade C .. à diazo-réaction jaune intense. En présence d'un résultat négatif, après quinze jours d'emploi, nous avons arrêté l'expérience.

Soit dit ici, que l'administration de tanin comme tel (30 centigr. *pro die*, observ. VII) (1) ou de tannigène (1 gr. *pro die*, observ. VIII) introduit dans l'urine des composés (acide gallique) tels, que ces urines traitées par les réactifs diazoïques donnent des diazo-réactions jaunes; preuve — soit dit en passant — que l'absorption du tanin par l'intestin. est réelle, bien que parfois contestée.

D'autre part, nous savons que le tanin comme tel, en minime quantité (quelques milligrammes) donne avec les réactifs diazoïques une coloration jaune brun.

Permanganate de potassium. — On sait qu'une minime quantité de $KMnO_4$ (quelques paillettes suffisent pour 25 c.c. d'urine), ajoutée à des urines de tuberculeux à diazo-réaction marquée, leur fait perdre la propriété diazo-réactionnelle.

La similitude est complète avec l'urine des épileptiques; ici aussi quelques paillettes ajoutées à 25 c.c. d'urine suppriment d'une manière absolue et définitive la diazo-réaction préexistante.

Mais la réaction une fois opérée, la quantité de $KMnO_4$ qui eût suffi à prévenir cette diazo-réaction, ne peut détruire l'azo-substance formée. (Il est évident qu'en employant des quantités plus fortes on y parviendrait : comme toutes les substances organiques, les composés azoïques subissent finalement l'action oxydante du $KMnO_4$.)

La démonstration de ce fait est d'ailleurs plus nette encore si on emploie l'eau oxygénée. Nous disons plus nette, — non plus certaine, — car, contrairement à ce qui se produit pour le $KMnO_4$, l'eau oxygénée, même en forte quantité, ne provoque pas de coloration étrangère qui vienne troubler l'observation.

(1) Voir Mémoire in extenso, p. 34.

Eau oxygénée. — Nous nous sommes servi d'une eau oxygénée fraîchement préparée et de forte concentration. Tous les essais ont été exécutés endéans les quarante-huit heures à l'aide du même produit.

L'addition de quelques gouttes de H_2O_2 à des urines d'épileptiques qui, avec les réactifs diazoïques, donnent de fortes réactions jaunes (notations 1, 1 +, 2, 2 +), prévient cette coloration, tout au moins dans une large mesure.

Mais une fois la réaction de couleur jaune obtenue, H_2O_2 est absolument incapable de la faire disparaître.

L'action de H_2O_2 sur l'urine des tuberculeux à réaction rouge, mousse rose (net) est identique à celle signalée déjà pour $KMnO_4$: 4 centimètres cubes d'urine + 8 gouttes H_2O_2 + 1 c.c. NH_3 + réactif diazoïque = réaction encore nette mais fortement diminuée, comparaison faite avec même échantillon d'urine additionné de quantité égale d'eau distillée.

La réaction est presque nulle si on ajoute 1 centimètre cube H_2O_2 et qu'on laisse l'urine et H_2O_2 en contact pendant cinq minutes ; elle est nulle avec 2 centimètres cubes H_2O_2 en contact pendant cinq minutes. Contrôle fait avec la même quantité d'urine additionnée de 2 centimètres cubes d'eau distillée, on constate ici encore une très forte réaction. Par conséquent, en quantité suffisante, et demeurant en contact un temps suffisamment long, l'eau oxygénée détruit la matière diazoable.

D'autre part, une fois la diazo-réaction obtenue, H_2O_2 est incapable de détruire l'azo-substance ainsi formée.

Ces résultats s'appliquent exactement aux urines des épileptiques, soit qu'elles donnent une réaction jaune-rouge, soit qu'elles donnent une réaction rouge (L. rouge, M. rose net, pur). Dans cet ordre de faits, il nous a paru que la substance diazoable à réaction rose, rencontrée chez les épileptiques, est moins résistante que celle observée dans l'urine des tuberculeux, étudiée dans les mêmes conditions. La teinte rose de la mousse est d'ailleurs quelque peu différente. D'autre part, il nous a été impossible de détruire l'azo-substance rouge une fois formée. (Une cause d'erreur dont il faut tenir juste compte, c'est que la coloration rose s'atténue spontanément et assez rapidement, en quelques minutes, sous l'action de la lumière.)

Acide chromique, CrO_3. — A une urine d'épileptique qui donne forte réaction diazoïque, L. rouge, M. rose (B..., 14 juin), ajoutons une très faible quantité de CrO_3 (moins d'une tête d'épingle pour 4 centimètres cubes d'urine) : la réaction diazoïque ne se produira plus (L. jaune brun, M. incolore, 0).



CrO_3 se comporte donc vis-à-vis de la substance diazoable de la même manière que $KMnO_4$ et H_2O_2, ce qui d'ailleurs était à prévoir.

Cette action, CrO_3 la manifeste également pour la diazo-substance contenue dans l'urine des tuberculeux.

D'autre part, et toujours en conformité avec ce que nous avons signalé pour $KMnO_4$ et H_2O_2, une fois la réaction obtenue, CrO_3 ne détruit pas la coloration rouge. En augmentant la quantité de CrO_3, on introduit une difficulté d'appréciation exacte résultant de la coloration jaune que CrO_3 communique par lui-même au liquide. Mais, nous basant sur les résultats obtenus par les autres agents d'oxydation qui échappent à cet inconvénient, nous pouvons affirmer que le CrO_3 ne se comporte pas autrement que les précédents

A raison de la coloration jaune que CrO_3 donne aux liquides où on l'introduit, le mode d'action de cet e substance ne saurait être étudié pour les urines à réaction diazoïque jaune.

Glucose. — Une action semblable à celle que produisent les agents de réduction précédemment signalés (tanin, permanganate, etc.) est obtenue par le glucose. Qu'on introduise un petit fragment de glucose dans 4 centimètres cubes d'urine à réaction diazoïque, que l'on chauffe légèrement quelques secondes, que l'on recherche ensuite la diazo-réaction suivant le procédé ordinaire : la réaction ne se produira pas.

Nous avons constaté un fait analogue pour la diazo-réaction dans la tuberculose. Toutefois, ici, le résultat est moins parfait. Il est des plus nets cependant lorsqu'on opère sur une urine à réaction très faible (en diluant): dans ces conditions, l'addition de quelques centigrammes de glucose pour 4 centimètres cubes d'urine (chauffer *rapidement*) prévient d'une manière complète la diazo-réaction.

Urines abandonnées à elles-mêmes. — Ayant constaté à diverses reprises une diazo-réaction dans l'urine de certains épileptiques, il était naturel de rechercher pendant combien de temps la réaction pouvait se déceler, ou, d'une manière plus générale, quelles modifications éventuelles elle pouvait subir sous l'influence de la fermentation urinaire.

Travaillant le plus simplement possible, nous nous sommes donc borné à laisser les échantillons d'urines dans des flacons garantis par un simple bouchon de liège, et les abandonnions sur un rayon dans la dépendance qui nous servait de laboratoire. Dans ces conditions, nous avons constaté que la diazo-réaction de l'urine des épileptiques disparait

rapidement, parfois en déans vingt-quatre à quarante-huit heures. Et ceci est encore un caractère qui rapproche ces substances de celles qui se rencontrent dans les urines des tuberculeux, ainsi que nous nous en sommes personnellement assuré.

Nous avons recherché, dès lors, le moyen de la conserver dans les urines. A cet effet, nous nous sommes adressé à divers produits incapables de modifier par eux-mêmes la diazo-réaction, à savoir : l'acétone, l'alcool, le formol, l'éther, le chloroforme.

Il serait fastidieux autant qu'inutile de donner les nombreux tableaux qui consignent les essais variés tentés pour chacune de ces substances. De ces différents produits, il n'y en a qu'un seul qui réponde à peu près entièrement au desideratum, à savoir : le chloroforme.

1° L'acétone, même en proportion de 5 %, n'empêche pas la destruction de la substance diazoable, au bout de deux à trois semaines.

2° L'alcool (5 %) donne des résultats satisfaisants pour quelques jours ; puis la réaction disparaît et il se forme une diazo-réaction secondaire de teinte rouge différente de la réaction primaire.

3° Le formol exerce une action manifestement défavorable ; déjà après quelques instants de contact, la réaction diazoïque de l'urine est sensiblement diminuée ou tout au moins altérée; il est possible que cette action soit due à la forte réaction acide du formol.

4° Ether : les résultats sont inconstants.

5° Chloroforme : le chloroforme donne des résultats presque parfaits; les plus faibles diazo-réactions se retrouvent intactes encore après plusieurs mois (cinq à six mois). Ce fait, nous l'avons observé à de nombreuses reprises, tant sur l'urine des tuberculeux que sur l'urine des épileptiques, dont les réactions sont plus faibles et souvent moins pures que celles observées chez les tuberculeux. L'addition d'une très faible quantité de $CHCl_3$, non seulement retarde la disparition de la diazo-réaction, mais prévient d'une manière absolue la formation de diazo-réactions secondaires plus ou moins étrangères à la première. Il est vraisemblable que c'est simplement par son action anti-fermentescible que $CHCl_3$ agit, encore que l'on doive remarquer que le formol à 2 % possède également cette action, sans cependant empêcher l'altération de la réaction (disparition, ou formation de réactions secondaires).

La quantité de $CHCl_3$ à ajouter à l'urine est d'environ $^1/_{100}$. Si l'on descend à la proportion de $^1/_{120}$ $^1/_{150}$, la diazo-réaction persiste; mais elle perd insensiblement ses caractères primitifs pour donner lieu à une diazo-réaction secondaire de caractères différents de la réaction primaire



Des urines de tuberculeux, additionnées de $CHCl_3$ à la proportion de 1 °/₀, ont conservé pendant cinq mois leur pouvoir diazo-réactionnel aussi intense qu'au premier jour. Au delà de cette période, la disparition se fait insensiblement; toutefois, après sept mois, bien que peu marquée, elle était cependant encore certaine. Il serait superflu d'ajouter que les mêmes urines, comme telles et conservées dans les mêmes conditions, avaient perdu leur propriété diazo-réactionnelle en déans une huitaine de jours, souvent même plus tôt (voir plus haut).

Des essais semblables avec des urines d'épileptiques nous ont donné des résultats absolument identiques : intégrité de la réaction pendant cinq à six mois environ; disparition vers le septième mois. Remarquons enfin que cette disparition n'est pas due à la fermentation ordinaire des urines; celles-ci ont conservé leur aspect normal et n'offrent apparemment aucun signe de décomposition.

Alcool amylique. — La similitude des caractères physico-chimiques que nous avons constatés jusqu'ici entre la ou les substances à diazo-réaction chez les épileptiques et chez les tuberculeux, ne se retrouve plus ici.

A 4 centimètres cubes d'urines du sujet B... (10 juin) à diazo-réaction (L. rouge, M. rose), ajoutons 2 à 3 c.c. d'alcool amylique et agitons quelques instants; additionnons ensuite 1 c.c. NH_3 + 4 c.c. réactif diazoïque : le tout prend une coloration rouge vineux, pas de mousse. Le liquide se divise bientôt en deux couches : la couche inférieure est brun pâle; la couche supérieure, formée par l'alcool amylique, présente une coloration rouge intense. Après vingt-quatre heures de repos, la séparation est déjà des plus nettes.

On peut également — la chose nous semble même préférable — ajouter l'alcool amylique aussitôt après avoir opéré la réaction.

Recueilli soigneusement et gardé dans un petit tube (15 millimètres de diamètre intérieur), le liquide offrit la teinte(1) que nous avons fait très exactement reproduire à la planche, n° 1*a*. Ce tube restant exposé à la lumière ordinaire d'une chambre, nous avons constaté des modifications de teinte que, de jour à autre, nous avons fait fixer très exactement par l'aquarelle. Nous avons obtenu ainsi une échelle de teintes décroissant du rouge au jaune. Ce degré était atteint au dixième jour, puis la teinte s'est effacée de plus en plus.

(1) L'examen à la lumière directe du jour donne lieu à des erreurs notables d'appréciation; ces inconvénients sont écartés si on examine à la lumière réfléchie sur une surface de porcelaine bien éclairée.



Comme donc dès le troisième jour une modification très nette s'était établie, nous avons alors repris l'expérience, dans les mêmes conditions, avec la même urine. Comparant la teinte alors obtenue (1*b*) à celle observée trois jours auparavant (1*a*), on constatera déjà une différence : la seconde n'est plus aussi pure que la première. Le liquide ayant été également réparti dans deux tubes d'égal diamètre, l'un de ceux-ci fut placé sur une tablette de fenêtre, et l'autre dans l'obscurité, dans un tiroir. Tandis que le premier s'altérait assez rapidement (même temps à peu près que dans le cas précédent), le second ne montrait les altérations correspondantes qu'après un temps beaucoup plus long. L'altération, qui dans le tube A (lumière) existait dès le septième jour (voir planche), ne fut atteinte dans le tube B (obscurité) qu'après plus de deux mois (75e jour). Les altérations continuèrent leur marche dégressive vers le jaune, et s'arrêtèrent finalement à une teinte indécise brun très pâle Il ne se forma jamais aucun dépôt; certains échantillons furent conservés durant plusieurs mois (six à sept mois); quelques-uns plus longtemps encore (un an).

La facilité d'extraction par l'alcool amylique différencie nettement cette azo-substance de celle qui s'observe dans l'urine des tuberculeux. Cette dernière, en effet, est, sinon presque absolument insoluble dans cet alcool, du moins, si peu qu'il n'y a pas lieu d'en tenir compte. Cette insolubilité est même utilisée lorsqu'on a lieu de soupçonner que des substances étrangères contrarient la recherche de la diazo-réaction. Si l'on agite une pareille urine avec de l'alcool amylique, ces substances passent dans l'alcool; la couche inférieure formée par l'urine montre alors une réaction plus nette et pure (E. ZUNZ).

Appliquée à l'urine des épileptiques, cette opération amènerait un résultat absolument opposé; ici, en effet, la substance diazoable passe dans l'alcool amylique.

Appliquant cette recherche aux urines à diazo-réaction orange-rouge, ou même jaune-orange, on constate que l'alcool amylique se charge jusqu'à un certain point des substances les plus colorées à l'exclusion des autres. La couche inférieure du liquide reste, dans ce cas, jaune; la partie supérieure, formée par l'alcool amylique, montre une coloration rougeâtre, et, sur minces couches, est teintée de jaune.

Les teintes intermédiaires entre le jaune simple (notée 0) *et la belle réaction pure ne sont donc formées que par un mélange d'azo-substances rouges et jaunes.*

Mais ces dernières ont avec les premières des liens de relation plus intimes encore; nous croyons que les unes ne sont que des dérivés des autres et que les différences qui les séparent sont minimes.

Les modifications spontanées présentées par l'azo-substance rouge, soumise à l'action de la lumière, montrent bien que les azo-substances rouge et jaune ne sont que deux termes d'un même état. A cet égard, il est intéressant de noter que la lumière solaire, cet agent d'oxydation lente, transforme l'azo-substance rouge en jaune, avec toute la gamme des teintes intermédiaires, reproduisant exactement la série des teintes que nous avons rencontrées dans les réactions que nous disons jaunes et qui sont notées 2 +, 2, 1 +, 1.

La coexistence fréquente de l'une et de l'autre de ces substances, prouvée par l'alcool amylique; la production de l'une ou de l'autre seulement, dans des états pathologiques semblables (observations I et II, d'une part, observations III et IV, d'autre part); enfin, l'apparition de l'une ou de l'autre, indifféremment chez un même sujet, dans des conditions pathologiques apparemment identiques; toutes ces considérations, disons-nous, tendent à confirmer la communauté de nature, sinon d'origine, des azo-substances jaune, rose et rouge.

Nous disons plus encore : nous pensons que l'azo-substance rose-rouge ne diffère de la jaune que par un degré différent d'oxydation. Nous en voulons pour preuves les faits suivants : d'une part, transformation de la rouge en jaune sous l'action de la lumière (action réductrice), et ultérieurement destruction complète; d'autre part, possibilité d'obtenir de l'azo-substance rouge à l'aide d'un produit oxygénant, à l'exclusion d'une action destructive sur la substance jaune.

Le premier fait, transformation de la rouge en jaune sous l'action réductrice de la lumière solaire, a été suffisamment exposée sans qu'il faille y revenir.

Passons donc au second fait : production de la rouge ou de la jaune à volonté en partant d'un même produit.

Une urine normale qui, avec les diazo-réactifs, ne donne aucune réaction de couleur, même le moindre degré de jaune, ne peut convenir pour la démonstration; qu'on s'y prenne de toutes manières possibles, comme il sera dit aussitôt, on ne pourra y produire une azo-couleur rouge.

Que l'on se serve au contraire d'une urine qui présente une diazo-réaction jaune nette, d'une teinte notée 1 ou 1 +, par exemple. Qu'à 4 centimètres cubes on ajoute 2 à 3 gouttes de la solution de nitrite de sodium $^1/_{100}$, puis le réactif diazoïque et enfin l'ammoniaque (suivant les proportions ordinaires), on constatera aussitôt une intense coloration rouge. La teinte diffère quelque peu de celle qui est obtenue naturellement dans les urines à diazo-réaction; elle diffère particulièrement de celle

constatée dans les urines des tuberculeux. Mais le fait est tel, et il est des plus simples à reproduire.

Bien plus, c'est cette erreur de technique (un excès de nitrite de soude dans le réactif diazoïque) qui a soulevé, il y a vingt ans, des objections contre la découverte de EHRLICH (110), notamment de la part de PENZOLDT (111), PETRI et d'autres. Elles tombèrent aussitôt que l'auteur de la méthode eut mieux précisé le mode de recherches et les écueils à éviter.

Ce double ordre de faits nous semble être une confirmation mutuelle. Nous pensons donc que *la diazo-réaction rouge n'est qu'une modalité de la diazo-réaction jaune;* ainsi que nous l'exprimions plus haut, nous croyons que *la rouge représente simplement un degré d'oxydation supérieur par rapport à la jaune.*

Le phénomène de la diazo-réaction dans l'épilepsie rentrerait ainsi dans le cadre général des diazo-réactions jaunes, roses et rouges; les variantes observées au cours des états morbides si disparates où une diazo-réaction se rencontre, s'expliquent aisément par les légères différences qui existent vraisemblablement entre les substances primitives suivant leur point de départ, comme aussi et surtout, par la présence de composés intermédiaires.

Nous reconnaissons volontiers que ces considérations ne sont pas des preuves décisives; mais on conviendra, d'autre part, que la question est d'un abord peu aisé, et qu'on peut s'estimer très heureux de pouvoir constater ne fût-ce qu'une certaine conformité entre les recherches scientifiques et les observations cliniques.

Pour tout ce qui touche à la diazo-réaction d'EHRLICH dans la tuberculose, celle-ci prise comme type, on ignore encore tant de choses! Aussi, croyons-nous n'avoir pas perdu notre temps en recherchant quelques particularités propres à la réaction que nous avions spécialement à l'étude. Nous pensons y avoir jusqu'à un certain point réussi. Pour dire notre conclusion en un mot : *la diazo-réaction rouge-rose chez les épileptiques n'est qu'une modalité de la jaune; de plus, l'azo-substance rouge, tout en se rapprochant par plusieurs points de celle observée chez les tuberculeux, s'en écarte par quelques autres.*

§ 4. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉSULTATS.

Les urines de certains épileptiques montrent donc une diazo-réaction qui tantôt précède, tantôt suit les accès.

Sur les onze sujets qui servirent à des recherches quotidiennes d'une durée de trois à huit mois chacune, deux présentèrent presque régulière-

ment des réactions rosées ou roses (I et II du groupe I); un (III) la présenta parfois. Nous l'avons notée également, et à degré très accusé, dans une des observations complémentaires (XII, état de mal épileptique). Elle se rencontra enfin à diverses reprises, mais irrégulièrement, dans les observations IX et X (groupe des résultats intermédiaires, tendances positives).

Dans d'autres cas, nous avons rencontré la réaction rosée associée à la réaction jaune, ce qui se laissait aisément reconnaître à la vue et surtout par l'alcool amylique.

Dans d'autres cas, enfin, nous n'avons pu noter de réaction quelconque.

Tenant compte à leur juste valeur des observations complémentaires, nous constatons deux groupes essentiels de résultats : des résultats nettement positifs, caractérisés par une diazo-réaction en concordance sensible de temps avec des accès d'épilepsie; d'autre part, nous avons recueilli des résultats nettement négatifs, bien que le caractère et le nombre des accès ne le cèdent ici en rien à ceux du groupe précédent. Entre ces deux groupes, se place un groupe intermédiaire de cas d'une démonstration moins nette à première vue, mais que l'analyse ramène souvent et sans difficultés au groupe dont ces cas relèvent.

Classant donc les cas intermédiaires dans les groupes auxquels ils tendent à se rattacher, nous constatons que sur treize sujets il en est neuf qui appartiennent à la première catégorie, quatre qui rentrent dans la seconde.

Existe-t-il dans l'*épilepsie* de ces sujets un caractère différentiel correspondant à ce classement?

Ni le sexe, ni l'âge du malade, ni l'ancienneté du mal, ni la fréquence des accès, ni leur intensité ne fournissent d'élément différentiel correspondant à ces groupements. Nous n'en trouvons pas davantage dans le paroxysme lui-même, non plus que dans les symptômes qui le précèdent ou qui le suivent. Et cependant, chez tous ces malades, il s'agit bien, et sans contestation possible, de l'épilepsie dite essentielle, survenue sans cause appréciable, qui s'est manifestée dans le jeune âge ou à la puberté, s'est développée avec les années, et qui chez tous ces sujets paraît être arrivée aujourd'hui à la période d'état.

Ces malades, d'autre part, sont atteints à divers degrés de *troubles intellectuels*, depuis l'idiotie et la démence jusqu'à cet état d'esprit un peu spécial aux épileptiques, qui, sans faire de ces sujets des aliénés véritables, les rend tout au moins peu sociables, incapables de se diriger, nécessitant une direction à la fois bienveillante et ferme.

Les résultats négatifs se rapportent précisément à cette dernière



catégorie de sujets, ces sujets qui, à première vue, ne semblent au public que des originaux ou des instables d'humeur; qui, au surplus, vont et viennent, et se comportent passablement dans les circonstances ordinaires de la vie. Bref, les résultats négatifs portent sur les sujets les moins atteints intellectuellement (nous en exceptons cependant le sujet XI, qui, comme nous l'avons dit en lieu et place, chevauche à la fois dans les deux groupes). Et cependant, ainsi que nous l'avons dit, ces sujets ne se séparent pas des autres par l'épilepsie elle-même, ne considérant simplement ici que le paroxysme convulsif.

Mais ces sujets se distinguent encore par leur *état général* Les malades du premier groupe (résultats positifs), bien que ne présentant pas un état de maladie, au sens propre du mot, donnent, dès l'abord, l'impression de sujets chez lesquels toutes les activités sont lentes : bouffissure, empâtement des tissus, phénomènes vaso-moteurs divers (pâleur, subcyanose et ses conséquences, œdèmes durs, etc.).

Les malades du second groupe (résultats négatifs), au contraire, sont généralement bien constitués; les malformations, les asymétries craniennes et faciales, les stigmates de dégénérescence si marqués chez les premiers ont relativement épargné les seconds. Bref, à cette différence d'infériorité intellectuelle (idiotie, imbécillité ou démence) répond une différence correspondante dans l'état général des sujets, exprimée surtout par les conditions générales de la *nutrition*. Bref, chez les sujets à *résultats positifs : dégénérescence physique* avec les *infériorités physiologiques* qui en résultent; ce qu'en langage physiologique nous exprimons en disant : qu'*à ces grossières déviations de l'organisme constitué répondent des altérations similaires dans chacun des éléments constitutifs, dans l'organisation, dans le fonctionnement, dans la vie toute entière de chacune des cellules constituantes de cet organisme.*

C'est le moment de chercher à pénétrer quelque peu le fait pathologique, objet de ce travail. Les déductions partielles émises au passage, en divers endroits, faciliteront quelque peu cette tâche, encore que nous ne nous dissimulions pas les difficultés qui l'entourent.

I. *A priori*, nous basant sur le simple examen des faits, nous ne pouvons admettre — nous l'avons déjà dit — que les divergences des résultats répondent à des différences dans les accès eux-mêmes, dans l'extériorisation motrice de l'épilepsie.

D'autre part, la réaction précède parfois l'accès, souvent de plusieurs heures; elle ne peut donc être envisagée comme une conséquence du paroxysme convulsif.

L'apparition parfois tardive (vingt-quatre à quarante-huit heures) de la réaction, ne contrarie pas cette hypothèse. En effet, chez un même sujet (particulièrement I), la réaction antécède parfois l'accès, parfois elle le suit. Il n'est donc rien de fixe à cet égard. D'autre part, nous constatons que chez un même malade, les accidents comitiaux offrent une symptomatologie, sinon absolument identique, du moins toujours très semblable; c'est assez dire que — sans posséder la clef de la « grande énigme pathologique », — on peut être assuré que chez un même sujet le mécanisme des accès est toujours identique. Aussi, l'apparition tardive de la réaction doit-elle être considérée comme un effet secondaire, déterminé d'abord, et peut-être bien surtout, par l'accès lui-même.

On sait, en effet, les troubles intenses et de nature si variée que provoquent les accès chez certains sujets : d'une manière générale, ce sont des phénomènes d'épuisement nerveux, et ceux-ci se montrent dans l'ordre de la vie de relation autant que dans la vie animale. Pour ce qui concerne particulièrement les troubles vaso-moteurs, on sait comment FÉRÉ (116) les a mis en évidence d'une manière à la fois élégante et démonstrative (pilocarpine).

Les fonctions de désassimilation des tissus, et particulièrement l'élimination des produits qui en dérivent, comme aussi les fonctions rénales, participent sans aucun doute à ces perturbations vaso-motrices post-paroxystiques. Et nous ajoutons sans crainte que les modifications relativement grossières que nous relevons extérieurement sont peu de chose certainement en regard des troubles profonds dans les fonctions tissulaires, qui échappent encore aux méthodes directes d'investigation. D'ailleurs, le retard dans l'apparition d'une diazo-réaction n'est pas un fait particulier à cet ordre de phénomènes; bien au contraire. Il s'accorde avec les observations de même ordre portant sur l'élimination des diverses substances minérales et organiques (première partie du mémoire). Pour celles-ci également, si les troubles d'élimination sont le plus souvent surtout post-paroxystiques, ces perturbations font généralement suite à un trouble correspondant pré-paroxystique, mais de sens inverse.

La perméabilité rénale (117 et suiv.) est une résultante de nombreux facteurs : facteurs organiques, facteurs physiologiques, perturbations pathologiques. On comprend que, dans ces conditions, un phénomène en apparence des plus simples puisse subir dans ses manifestations les accidents les plus variés.

II. Nous en arrivons à envisager la question de l'origine de la substance, cause de la diazo-réaction.

A-t-elle son origine dans le tube digestif, ou se forme-t-elle dans les tissus de l'organisme? Et dans les deux hypothèses, pour quelle part la voie rénale intervient elle dans l'élimination de cette substance?

Questions complexes d'une part; d'autre part, insuffisance, sinon absence totale de documents expérimentaux. Tout au plus, est-il quelques jalons, qui, à défaut de données précises, peuvent servir d'indications.

A première vue, il semble assez naturel de soutenir l'origine intestinale de la substance cause de la diazo-réaction; celle-ci serait dès lors comparable, dans une certaine mesure, à l'indican, au scatol et à divers produits d'origine intestinale qui se rencontrent parfois dans les urines pathologiques.

Qu'il s'agisse d'un produit particulier, résultat d'une fermentation intestinale toute spéciale, la chose, en soi, n'aurait rien d'impossible; mais rien ne permet de le supposer. Au contraire, il nous paraît difficile de concilier l'origine intestinale de cette substance avec son apparition intermittente dans l'urine, en relation chronologique elle-même avec les accès d'épilepsie. Ces derniers faits, essentiellement transitoires, nous paraissent inconciliables avec une production plus ou moins permanente, ou tout au moins irrégulière du produit, telle qu'elle résulterait de fermentations intestinales.

Assurément, qu'une imagination si peu fertile qu'elle soit, ne s'embarrasserait guère de pareilles difficultés. Il est flatteur à l'esprit de raisonner: *post hoc, ergo propter hoc*. Il est aisé de dire : telle substance apparait dans les urines en relation de temps avec tels symptômes morbides; et l'esprit, aisément indulgent pour lui-même, aime à y trouver la cause qui lui a jusqu'alors échappée. Le raisonnement serait exact s'il agissait d'une substance absolument spécifique, ce qui est loin d'être le cas.

Nous pourrions invoquer peut-être aussi les résultats de quelques essais tentés sur la malade C..., observ. III (graphique III) : l'ingestion de charbon animal (8—10 gr. par jour) continuée pendant près d'un mois (21-VIII au 18-IX) n'introduisit aucune particularité dans le caractère des réactions : rapprochant ce fait de celui signalé plus haut (§ 3, p. 414), on sera amené à penser que si une quantité aussi considérable de charbon animal est demeurée sans action sur l'élimination de la substance, c'est que cette dernière ne se trouvait pas dans la sphère d'action du charbon, laquelle — on le sait — est bien localisée au tractus digestif. Nous ne voulons cependant pas attacher à ce fait unique plus d'importance qu'il n'en comporte; nous préférons nous reporter à l'argument exposé plus haut, et plus encore peut-être aux considérations qui suivent.

Et ceci nous amène à envisager la seconde hypothèse : l'origine tissulaire de la substance X à diazo-réaction.

On sait que des états morbides, et des plus dissemblables, s'accompagnent fréquemment d'une diazo-réaction. Ainsi que le remarque parfaitement E. ZUNZ (113), il est très probable que la présence de la diazo-réaction est due à des substances différentes dans les diverses conditions où on la rencontre; et nous ajouterons que la tonalité quelque peu variable de la réaction suivant la nature des cas où on l'observe vient à l'appui de cette idée. Il serait sans doute fort intéressant de rechercher ces substances dans les diverses affections où la diazo-réaction peut se rencontrer; malheureusement, elles existent sans doute en quantité si faible dans l'urine, qu'il faudrait travailler sur des masses énormes (des centaines de litres) de liquide pour espérer arriver à un résultat; d'ailleurs, les tentatives malheureuses de BRIEGER (115) ne sont guère de nature à engager à de nouvelles recherches dans cette direction.

La diversité si grande des états morbides où une diazo-réaction se rencontre fait donc perdre à ce phénomène tout le caractère spécifique qu'on avait cru pouvoir y attacher au début. L'existence d'*une diazo-réaction devient ainsi un symptôme de séméiologie générale*, au même titre qu'une élévation de température ou que l'accélération du pouls. Malgré que la recherche en soit plus délicate, à priori, rien n'autorise à accorder à la diazo-réaction une importance plus grande qu'aux autres manifestations d'ordre pathologique mais susceptibles d'une observation plus directe.

Nous dirons peu de chose de la *nature chimique* de la ou des substances causes des diazo-réactions. Nous en rapportant aux auteurs [Clemens (112)] qui se sont particulièrement occupés de ces questions pour la tuberculose et d'autres états morbides, nous dirons avec eux qu'il semble que la diazo-réaction soit due à des produits anormaux de décomposition des substances albuminoïdes; que ces corps appartiennent probablement à la série grasse; que, par conséquent, la diazo-réaction indique des troubles du métabolisme des matières protéiques.

Appliquée à l'épilepsie, cette opinion trouve une confirmation dans les recherches des nombreux auteurs qui ont étudié les altérations des échanges chez ces malades et dont l'ensemble des travaux tend à montrer que certains cas s'accompagnent en effet d'une perturbation dans les échanges azotés (voir chap. I).

Résumant donc notre pensée, nous disons : *la diazo-réaction est un symptôme d'ordre général; elle exprime une altération spéciale des échanges; elle est*

la manifestation d'un trouble dans le métabolisme cellulaire et particulièrement, semble-t-il, des matières protéiques (1).

Ce n'est donc point à dire que le phénomène observé chez les épileptiques perde absolument toute valeur; au point de vue séméiologique, peut-être bien; mais non au point de vue physio-pathologique. C'est à ce titre que nous retenons ce symptôme, le rapportant, d'autre part, aux faits de même ordre dont l'exposé critique constitue le premier chapitre de ce mémoire.

Nous y avons vu, en effet, que des modifications ont été observées dans les propriétés chimiques et physiologiques des urines.

Schématisant quelque peu les faits, on constate fréquemment à l'occasion des accès d'épilepsie :

Une augmentation des phosphates alcalino-terreux.

Une altération dans l'élimination des substances azotées, particulièrement de l'acide urique.

Une augmentation de la créatine et d'autres produits de la désassimilation musculaire.

Une augmentation des produits sulfo-conjugués. Nous y ajouterons: l'élimination d'une ou de plusieurs substances à diazo-réaction.

Le sang, de son côté, est le siège de modifications qui portent sur ses éléments figurés et sur quelques-unes de ses propriétés physiques et physiologiques.

Les accès semblent être le signal d'une destruction particulièrement intense de globules rouges, suivie d'une période de reformation tout aussi active.

L'absorption de l'oxygène par l'hémoglobine est moindre; l'activité de la réduction est ralentie dans les tissus.

L'alcalinité du sang est généralement moindre, ce qui correspond

---

(1) L. MONTFET, dont les laborieuses recherches sur les produits sulfo-conjugués ont abouti à d'intéressants résultats, a montré récemment les *relations qui existent entre la diazo-réaction, la présence d'acides sulfo-conjugués* et *la destruction anormale des substances albuminoïdes*. (Société de Biologie, Paris, 28 novembre 1903.)

Ses travaux forment le trait d'union qui relie nos recherches personnelles aux travaux si nombreux de nos devanciers, particulièrement de ceux ayant trait aux échanges azotés dans l'épilepsie.

Par une voie bien différente, MONTFET aboutit donc aux mêmes conclusions que celles exprimées par CLEMENS (112) et d'autres auteurs sur la nature des diazo-substances. Nos conclusions rentrent dans le même ordre d'idées. Elles trouvent dans les travaux de cet auteur un appui inattendu dont l'importance justifie la présente note.



à une diminution de la quantité de phosphate basique de sodium. Cette diminution correspond vraisemblablement pour une part à l'augmentation des phosphates dans les urines.

Si la densité du sang tend à baisser par le fait d'une diminution du phosphate basique de sodium, cette chute est compensée en partie par une apparition de globules nouveaux et, ultérieurement par une nouvelle soustraction de phosphate aux tissus.

Des modifications quelque peu saillantes et constantes dans la toxicité du sang ou du sérum n'ont pu être démontrées à suffisance de certitude. Pour ce qui concerne ces derniers faits, nous nous en rapportons aux observations formulées dans le chapitre premier de ce mémoire.

Etablissant donc une identité absolue de nature entre la diazo-réaction observée dans l'épilepsie et les autres altérations du métabolisme rencontrées dans cet état morbide, nous concluons à une origine et à une valeur séméiologique identiques; comme toutes les autres altérations des échanges, les substances, causes de la diazo-réaction, ont leur origine dans la profondeur des tissus.

Ces faits d'ordre pathologique, — lorsqu'ils existent, et ils semblent assez constants chez certains malades, — ces faits, disons-nous, sont liés à l'apparition d'une crise d'épilepsie convulsive, qu'ils se montrent avant la crise ou surtout après (24 à 48 heures).

Ainsi que nous l'avons déjà laissé entendre, nous ne considérons donc pas les altérations dans les éliminations urinaires (et dont la diazo-réaction n'est qu'un cas particulier) comme la conséquence de la crise, car elles précèdent parfois l'accès; elles ne sont point non plus la cause de l'accès car ces altérations font souvent défaut.

Ni cause, ni effet de l'épilepsie, les altérations observées dans les échanges sont des *phénomènes juxtaposés, qui appartiennent à la maladie dans son entité complète, mais qui n'en font pas nécessairement et essentiellement partie intégrante.* C'est à ce titre qu'ils peuvent faire défaut chez certains malades, et que chez d'autres ils subissent toutes les modalités possibles.

Chacun de ces troubles (modifications urinaires, sang) apparaît donc comme l'expression de l'*état morbide général* du sujet épileptique; ce qui nous amène à considérer ces épilepsies comme une maladie générale de l'individu, avec manifestation surtout d'ordre local.

CHAPITRE III.

Epilepsie et auto-intoxication.

Les faits que nous avons exposés, avec la contribution que nous y avons apportée, constituent assurément dans leur ensemble de sérieuses présomptions en faveur des idées si attachantes qui font de l'épilepsie — du moins de certains cas — une maladie dont le point de départ se trouve dans les tissus eux-mêmes, une véritable maladie des échanges au sens le plus étendu de ces termes.

Telle est, d'ailleurs, notre conviction intime. Et cependant, la vérité scientifique ne permet pas encore d'affirmer cette thèse avec l'assurance qui convient en pareille matière. Nous estimons, en effet, que les arguments d'ordre clinique ne suffisent pas en pareil objet; que si des considérations d'ordre étiologique et thérapeutique tendent également vers cette conception, toutes ces présomptions, ces motifs aux divers degrés de la certitude, ne fournissent pas encore la preuve formelle qu'il en est réellement bien ainsi; en tous cas, il nous paraît prématuré d'admettre cette thèse comme doctrine établie, ainsi qu'on y tend trop aisément aujourd'hui.

Nous avons vu, d'autre part, l'incertitude, les variations des résultats expérimentaux. L'ensemble de ces résultats, — et précisément ceux-là surtout qui ressortent des expériences les mieux conduites, — l'ensemble, disons-nous, tend à prouver que l'organisme des épileptiques est le siège d'un métabolisme anormal, d'une désassimilation excessive, irrégulière sinon atypique, portant particulièrement sur les substances albuminoïdes.

Mais encore, est-ce suffisant pour proclamer comme établie la théorie de l'auto-intoxication? Nous ne le pensons pas. Les résultats négatifs sont trop nombreux pour qu'on puisse s'autoriser à ne pas en tenir compte. Nous estimons d'ailleurs que la théorie de l'auto-intoxication, vraie en elle-même, et d'une grande simplicité apparente, est en réalité infiniment plus complexe qu'elle l'a paru à la plupart des auteurs qui l'admettent comme fait établi.

Et d'abord, on a eu tort de vouloir enserrer les phénomènes biologiques observés, et notamment l'altération des échanges, dans les termes d'un dilemme essentiellement conçu dans ces termes: ou bien les altérations des échanges sont la conséquence des accès ou bien les paroxysmes convulsifs sont la conséquence de l'altération des échanges.

A diverses reprises, au cours de ce mémoire, nous avons déjà laissé entendre que la seule superposition des faits doit formellement faire exclure la première hypothèse.

La seconde est, à priori, d'une réfutation moins aisée. Si l'altération des échanges apparaît le plus souvent après l'accès, elle s'annonce généralement un à deux jours à l'avance. De plus, il y a lieu de tenir compte aussi des phénomènes d'épuisement consécutifs à l'accès, et notamment des conditions de la circulation rénale, toutes circonstances de nature à retenir dans le sang, sinon dans les tissus, les substances anormales qui doivent s'éliminer.

Nos recherches personnelles donnent de ces faits une confirmation fréquente.

A notre avis, chacune de ces hypothèses, exclusives l'une de l'autre, renferme à la fois une part de vérité et d'erreur. Nous pensons, ainsi que nous l'avons déjà exprimé plus haut, que *la désassimilation anormale, sinon atypique, dont l'organisme de certains épileptiques est le siège, est un phénomène juxtaposé*, qui n'est relié par aucun lien direct de causalité à la crise convulsive, non plus qu'inversement. C'est un *élément surajouté, qui exprime simplement un degré plus accusé de l'état morbide, ne faisant donc pas nécessairement partie intégrante de la maladie.*

Cette tendance atypique dans la marche des échanges cellulaires existe néanmoins, pensons-nous, à un degré quelconque chez *tous* les sujets épileptiques ressortissant de l'épilepsie idiopathique. Mais il est vraisemblable que des phénomènes de compensation suppléent utilement chez un grand nombre de ces malades, tellement que les tendances atypiques, latentes chez eux dans les conditions ordinaires, ne se manifestent que rarement et souvent d'une manière incomplète, tellement qu'elles échappent à nos moyens ordinaires d'investigation et, partant, sont déclarées inexistantes.

On comprendrait aisément ainsi les irrégularités nombreuses dont ces faits sont l'objet chez un même sujet ; on comprendrait notamment les résultats intermédiaires obtenus par nous-mêmes, tant ceux à tendances positives que ceux à tendances négatives ; on comprendrait enfin ainsi les variations, les modalités nombreuses que ces faits offrent dans leur extériorisation ; et l'on conçoit, d'autre part, combien ces irrégularités dans les résultats sont de nature à jeter le trouble et la confusion dans les idées.

Ces faits — nous y insistons à dessein — sont d'ordre général ; leur interprétation s'applique indistinctement à toutes les modifications signalées, et dont la diazo-réaction n'est qu'un cas particulier.

Mais tout ceci, on le voit, n'explique pas encore le lien qui chez certains sujets relie ce double ordre de faits dans un rapport de parallélisme

sensible, de juxtaposition: altération des échanges et accès. Nous touchons ici, en effet, aux actions les plus complexes, les plus délicates de la chimie cellulaire; ce qui nous amène à tracer les grandes lignes du problème tel qu'il se présente aujourd'hui, particulièrement au point de vue expérimental.

La chimie des cellules, on le sait bien aujourd'hui, se confond avec l'importante question des ferments solubles, question capitale en chimie biologique par la répartition et le rôle de ces facteurs dans l'organisme vivant.

Nous savons l'importance si grande des glandes à sécrétion interne dans la nutrition générale et dans le développement de l'individu, comme aussi de la sécrétion interne des glandes à sécrétion externe. Bien que la formule de ces actions chimiques complexes soit encore incertaine, tout tend cependant à faire admettre que ces substances labiles agissent à la manière des ferments solubles.

Il est hors de doute que les études futures sur la chimie des tissus, des sécrétions et des liquides plasmatiques ne viennent confirmer et étendre en doctrine générale l'enseignement spécial qui se dégage des cas particuliers aujourd'hui connus. Elles y ont d'ailleurs déjà réussi en grande partie en nous démontrant combien est générale l'intervention des ferments dans les phénomènes biologiques, combien leur rôle est immense dans la vie de l'organisme.

Ce sont les ferments diastasiques, les ferments protéolytiques, les ferments saponifiants des graisses, etc., ferments solubles très nombreux dont les recherches de Pavlow et d'autres ont démontré l'existence là où on les soupçonnait à peine; tous principes à actions si puissantes et si variées, que ces réactions chimiques se confondent presque avec la notion de la vie, sans cesse renouvelées bien que toujours détruites.

Et plus loin, dans le sang, c'est le fibrin-ferment, un ferment diastasique, le ferment glycolytique, l'entérokynase, la lipase. Comment pourrait-on supposer que les tissus puissent échapper à cette ambiance qui les imprègne et par laquelle ils vivent? Si ces faits n'étaient pas aujourd'hui démontrés, — les oxydases et les ferments autolytiques intracellulaires de Salkowsky et de Jacoby (131) nous en ont donné encore récemment l'assurance, — on devrait les imaginer de toutes pièces: la notion des ferments cellulaires est une nécessité physiologique, tellement qu'on peut dire que cette notion est liée à la notion de la vie elle-même.

Nous nous abandonnerions volontiers à développer ces pensées; nous suivrions avec plaisir les superbes travaux de Arm. Gautier (132) et

d'autres dans leurs importantes recherches de chimie biologique. Nous savons, grâce à eux, que nos cellules font en grande partie ce que font les cellules microbiennes. La notion des ptomaïnes s'est élargie; celle des leucomaïnes est créée, et nous savons la place intermédiaire que ces derniers produits occupent entre les ptomaïnes, produits d'origine pathologique, et les produits ultimes de la désassimilation. Une chaîne ininterrompue relie ces composés les uns aux autres; leur communauté de nature se trouve d'ailleurs confirmée par les analogies nombreuses dans leurs propriétés chimiques.

Cette digression sur le terrain de la physiologie s'imposait. A la lumière de ces faits, la doctrine des auto-intoxications (133) se dégage aisément; si longtemps elle put mériter le reproche d'avoir parfois dépassé les faits, cette doctrine est assise aujourd'hui sur une base solide.

Nombreuses, en effet, sont les substances toxiques à réaction alcaloïdique qui ont été signalées dans l'organisme normal (GUARESCHI, A. GAUTIER, etc.); leur formation est le résultat des processus normaux d'assimilation et de désassimilation sous l'action des ferments cellulaires.

Dans les conditions normales, à un travail de formation continue correspond un travail compensateur de destruction et d'élimination. Qu'à un moment donné, sous l'une ou l'autre cause exogène ou endogène, ce travail de formation vienne à s'altérer, à s'écarter du type normal, le processus de destruction ne pourra exercer une action salutaire qu'à condition d'être exactement compensateur de cette formation anormale. Qu'une accumulation de substances anormales provienne d'une formation excessive ou d'une destruction insuffisante — peu importe pour le moment; qu'elle résulte en partie d'un trouble dans les actions physiques dont les cellules sont le siège, spécialement dans les phénomènes de diffusion — c'est possible, même probable pour quelques-unes de ces substances. Mais *ces produits sont essentiellement le résultat d'une action cellulaire (vitale?), par l'intermédiaire des ferments solubles dont dispose chaque cellule de l'organisme suivant sa fonction et ses propriétés spéciales.*

Considérant en elles-mêmes les *altérations diverses notées dans les échanges chez les épileptiques* (substances minérales, substances azotées, acétone, diazo-réaction, etc.), *nous les estimons simplement un cas particulier de ce qui se présente dans tout état morbide.*

Mais, rapportés à l'état morbide du sujet, et particulièrement à la crise convulsive, nous croyons que les deux termes, *altération des échanges et crise convulsive, sont des manifestations parallèles d'un même état pathologique fondamental: une déviation dans la marche des réactions cellulaires sous la dépendance des ferments*

solubles. Symptômes parallèles donc, et *indépendants l'un de l'autre, mais relevant d'une cause commune :* une altération dans le cycle des échanges cellulaires primordiaux. Que dans l'état actuel de nos connaissances nous ne puissions pas encore traduire en équation chimique l'altération propre à l'épilepsie, peu importe : les altérations primordiales et fondamentales des échanges cellulaires sont d'une nature tellement délicate qu'elles échappent à nos moyens actuels d'investigation. Il faudrait pouvoir pénétrer davantage la chimie de la cellule vivante, la saisir en quelque sorte au passage, en fixer l'état normal ainsi que ses altérations à divers temps, pré- et post-paroxystiques. Mais ce qu'on ne peut faire pour les tissus, il n'est pas complètement impossible de le pratiquer pour le sang, à quelques points de vue spéciaux bien entendu; sans attacher à ces derniers faits considérés en eux-mêmes plus d'importance qu'il ne convient, il est bien remarquable qu'ici les résultats soient infiniment plus constants que dans n'importe quel ordre de recherches.

On voit donc que, en dépit de certaine simplicité apparente, cet aperçu de la question dans la forme où nous la posons, est loin de donner satisfaction complète à l'esprit; aussi, nous abstiendrons-nous de pénétrer davantage le sujet. On entrevoit à peine le mécanisme de l'assimilation et de la désassimilation normales; comment pourrait-on convenablement aborder les études similaires dans le domaine de la pathologie?

Que les causes les plus diverses puissent exercer sur les fonctions cellulaires des influences multiples aussi puissantes que variées — c'est possible, même probable. Que les ferments intracellulaires, ferments si nombreux et si actifs, dont l'intégrité se confond presque avec celle de la vie elle-même, que ces ferments puissent subir dans leur composition et dans leurs fonctions les atteintes des infections ou des intoxications auxquelles on rapporte volontiers l'épilepsie — c'est possible encore, mais ce n'est pas prouvé.

Que chez un même sujet, l'épilepsie affecte généralement une allure très semblable et souvent presque cyclique dans sa forme et les conditions d'apparition (accès diurnes ou nocturnes; accès isolés ou sériés, etc.) — ces faits trouveraient aisément un appui dans le mode de formation, de destruction et de régénération des ferments intracellulaires, processus cycliques aussi et sujets à peu de variations dans la vie normale des individus. Que cette adultération du métabolisme cellulaire soit transmissible et capable de se régénérer, comme le sont les ferments eux-mêmes — c'est toujours possible; et le rôle des ascendants simplement intoxiqués

(infection, alcoolisme, ivresse) dans la production de l'épilepsie chez les descendants trouverait dans cette considération une explication bien facile. Mais, encore une fois, sur tous ces points, nous savons peu de chose en regard de ce qu'il y a à connaître. Aussi, ne pourra-t-on nous donner tort lorsque nous disons : la théorie de l'auto-intoxication est vraisemblable, elle est même très probable — et personnellement nous en sommes convaincu — mais aux yeux de l'expérimentation et de la science pure, elle est prématurée.

On nous reprochera peut-être d'avoir laissé dans l'ombre les arguments d'ordre anatomique. Nous reconnaissons évidemment l'influence que des lésions cérébrales bien déterminées peuvent exercer dans la production de l'épilepsie, encore que les cas de lésions cérébrales graves non accompagnées d'accidents épileptiques soient loin de constituer des curiosités cliniques. Mais nous attachons une importance tout aussi grande aux nombreux cas absolument négatifs, nous appuyant particulièrement à cet égard sur les affirmations si formelles de MARINESCO (136), encore récemment exprimées au Congrès de Naples (1899) : d'une part des lésions banales, d'autre part des lésions inconstantes qui doivent être considérées non comme la cause, mais comme le résultat de l'épilepsie. On comprend aussitôt l'appui que de pareils faits, et bien observés, apportent à la théorie de l'auto-intoxication.

D'ailleurs, quelle que soit l'opinion qui triomphe un jour, théorie physiologique, anatomique, auto-intoxication, voire même toutes ces théories combinées à la fois, — car elles ne s'excluent mutuellement en aucune manière, — chacune de ces théories ne représente encore qu'une partie de la question ; apparemment simplifié, le problème ne se trouve pas de ce fait complètement résolu : il faut dans tous les cas, et quelle que soit l'opinion à laquelle on s'attache, admettre comme base de la maladie une faiblesse spéciale de la cellule nerveuse, une faculté convulsivante supérieure à la normale, bref, cet état désigné du terme vague et cependant incontestable, la prédisposition.

Nous en tenant donc uniquement au point de vue spécial où nous nous sommes placé, nous estimons qu'ici encore, comme pour foule d'autres phénomènes biologiques, il appartient à la chimie de décider en dernier ressort. Et si jamais, suivant l'heureuse expression de CHARCOT, « la grande énigme de la pathologie » vient un jour à livrer son secret, de nouveaux problèmes, de plus troublants peut-être, viendront solliciter l'intelligence et l'activité de l'homme : le pourquoi et le comment des choses se renouvellent sans cesse, stimulants heureux pour l'esprit humain,

avide de vérité, malgré les peines inouïes que coûte chaque parcelle arrachée à l'erreur. « Tout ce que peut notre faible intelligence, c'est d'apercevoir quelque apparence du milieu des choses, dans un désespoir éternel d'en connaître ni le principe, ni la fin. » (PASCAL.)

Bibliographie.

N. B. — Les travaux particulièrement importants, ou d'un intérêt spécial, sont marqués d'un astérisque.

Voir traités généraux sur l'Épilepsie, parmi lesquels l'ouvrage de *CH. FÉRÉ : *Les Epilepsies*. Paris, 1890, 635 pages; nombreuses indications bibliographiques.

(1) * MARINESCO : Nombreux travaux. Voir dernière communication au X[e] Congrès des médecins aliénistes, à Naples, 1899. Rivista sperimentale di freniatria, 1901, t. XXVII, p. 256.

(2) * CHASLIN : Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, 1889, p. 169.

Chlorures.

(3) * AGOSTINI : Rivista sperimentale di freniatria, 1896, vol. XXII, pp. 267 et 435; tableaux-annexes. Voir aussi Il Policlinico, 1896, M, vol. III.

(4) * N. KRAINSKY. Divers travaux dans le journal russe Oboszerenie psichiatrii-neurologii, 1896, n[os] 1, 2, 3, 6 et 8; développés dans Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 1897, vol. LIV, p. 612; résumé étendu dans le Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, juin 1898; travail in extenso avec documents expérimentaux considérables dans les Mémoires couronnés de l'Académie royale de médecine de Belgique, 1900.

Sulfates.

(5) * RIVANO : Annali di freniatria, 1888, vol. I.
* KRAINSKY : Loc. cit., 4.

Phosphates.

(6) BEALE : *De l'urine*. Traduit de l'anglais par OLIVIER et BERGERON, 1865, p. 220.

(7) MENDEL : Archiv für Psychiatrie, 1872, vol. III, p. 660.

(8) * A. LAILLIER : Annales médico-psychologiques. Paris, 1876.

(9) KÜHN : Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1878, pp. 211-215.

(10) LÉPINE et JACQUIN : Revue mensuelle de médecine et de chirurgie. Paris, 1879.
* LÉPINE : Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, juillet 1884.

(11) A. MAIRET : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 18 août 1884. — Volume chez Masson. Paris, 1884. Conclusions dans L'Encéphale, 1885, p. 244.

(12) * A. MAIRET : Archives de neurologie, 1885, vol. IX, p. 383; vol. X, p. 76.

(13) LAILLIER : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 6 octobre 1885. — L'Encéphale, 1885, fasc. 1.

(14) BIRT : The Brain, 1886.

(15) * ZÜLZER : *Untersuchungen über die Semeiologie des Harns*, 1888.

(16) * RIVANO : Annali di freniatria, 1888.

(17) * GILLES DE LA TOURETTE et CATHELINEAU ; Série de publications. Société de biologie, 1889, p. 533; Progrès médical, 1890, nos 2, 8, 9, 10, etc (Inversion des phosphates.)
(18) J. SMITH : Journal of mental Science, octobre 1890.
(19) * JULES VOISIN : *Epilepsie*. Paris, 1897, p. 126.
(20) * AGOSTINI : Loc. cit., 3.
(21) BLEILE : New York Medical Journal, 1897, no 19.
(22) * KRAINSKY : Loc. cit,, 4.
(23) * ALESSI et PIERI : Archivio di psichiatria, 1901, vol. XXII.

Elimination azotée.

En plus de quelques travaux ci-dessus qui, parallèlement à l'élimination des phosphates, traitent parfois de l'élimination azotée, voir particulièrement pour ce dernier point les travaux suivants :

(24) * HAIG : Neurologisches Centralblatt, mars 1888, p. 127. — * Brain, 1891, vol. XIV, p. 63. — * *Uric acid is a factor in the causation of disease.* Londres, chez Churchill. Traduit en allemand d'après la cinquième édition anglaise par BICHER-BENNER; Berlin, 1902.
(25) MARZOCCHI : Rivista sperimentale di freniatria, 1892, XVIII, p. 330.
(26) * HAIG : Brain, 1893, vol. XVI, p. 230; 1896, vol. XIX, fasc. 1, p. 61.
(27) ALESSI : Riforma medica, 1890.
(28) HYDE : State Hospitals Bulletin, 1896.
(29) * AGOSTINI : Loc. cit., 3.
(30) * KRAINSKY : Loc. cit., 4.
(31) * MARTINOTTI : Annali di freniatria, 1898, VIII, p. 149.
(32) DIDE : Gazette des hôpitaux. Paris, 1899, no 16.
(33) MAINZER : Monatschrift für Psychiatrie, 1901, vol. X, p. 69.
(34) * PAOLO PINI : Rivista sperimentale, 1901, vol. XXVII, p. 187; voir aussi les travaux de FERRANINI : Annali di neuroglia, 1898, XVI; de RONCORONI : Archivio di psichiatria, 1900, XXI; de HEBOLD et BRATZ : Deutsche medicinische Wochenschrift, 1901, no 36.
(35) * GUIDO GUIDI : Annali dell' Instit. psich. della Univ. di Roma, 1902-1903; 1903, vol. II, p. 15-50.

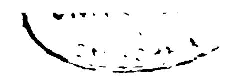
Créatine, etc. — Produits sulfo-conjugués.

(36) ROSSI : *Créatine, etc.* Cité d'après KRAINSKY, mémoire de 1900.
(37) BLEILE : New York Medical Journal, 1897, no 19. (Quelques analyses de produits sulfo-conjngués.)
(38) * GALANTE et SAVINI : Annali di neuroglia. Naples, 1899, fasc. 1-2, pp. 60-75; id., dans Rivista mensile di psichiatria, 1899, II, fasc. 9.
Voir aussi no 46*b*.

Albuminurie, glycosurie, chute de poids.

(39) SEYFERT : Dublin Quarterly Journal, 1854 (albuminurie post-paroxystique).
(40) * J. VOISIN et PÉRON : Archives de neurologie, 1892, no 69.
(41) GOOLDEN : The Lancet, juin 1854 (glycosurie post-paroxystique).





(42) P. KOVALEWSKY : Archiv für Psychiatrie, 1880, vol. XI, p. 351 (Poids).

Pour ce qui regarde ces divers points, voir le traité de FÉRÉ : *Les Épilepsies*, 1890, pp. 200 et suiv.

Acétonurie.

(43) * RIVANO : Annali di freniatria, 1888, I ; Centralbl. für Nervenheilkunde, 1889, p. 579.

(44) NEUBAUER-VOGEL : *Analyse des Harns*, 1890, 9e édit., 2e partie, p. 94.

(45) * DE BOECK et SLOSSE : Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, septembre 1891. Observations sur ce travail par LAILLER : Annales médico-psychologiques, 1892.

(46*a*) * TANZI : Rivista sperimentale, 1892, XVIII, p. 166. (Revue critique générale avec bibliographie.)

(46*b*) * CORIAT : *The elimination of indican, acetone and diacetic acid in various psych.* American Journ. of insanity, 1902, no 4.

Ptomaïnes (?).

(47) GRIFFITHS : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, vol. CXV, p. 185.

(48) * ARMAND GAUTIER : *Les toxines microbiennes et animales*. Paris, 1896.

Toxicité urinaire.

Un grand nombre de travaux ci-dessous ont trait en même temps à diverses catégories d'aliénés.

(49) * DENY et CHOUPPE : Comptes rendus de la Société de biologie, 30 novembre 1889.

(50) * FÉRÉ : Ibid., 1890; 3 communications : pp. 205, 257 et 514.

(51) DE BOECK et SLOSSE : Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, décembre 1891.

(52) WEIL et R. DUBOIS : Semaine médicale, 1891.

(53) MAIRET et BOSC : Annales médico-psychologiques. Paris, janvier 1892.

(54) BRUGIA : Riforma medica, 1892, nos 218 et 223.

(55) * MARRO : Annali di freniatria, 1892.

(56) * J. VOISIN et PÉRON : Archives de neurologie, 1892, II, no 71 ; 1893, I, no 73.

(57) * GODART et SLOSSE : Congrès de physiologie. Liège, 1892. (Notice par LÉON FREDERICQ, p. 54); in extenso dans Journal de médecine, chirurgie et pharmacologie. Bruxelles, 1893, no 26 ; 1894, no 34.

(58) F. CHEVALIER-LAVAURE : Thèse de Bordeaux, 1890.

(59) * Congrès des aliénistes de langue française. La Rochelle, 1893. Rapport de F. CHEVALIER-LAVAURE. Discussion : G. BALLET, SÉGLAS, J. VOISIN, A. VOISIN, etc.

(60) CH. FÉRÉ : Comptes rendus de la Société de biologie, 1893.

(61) J. VOISIN : Ibid., 1893.

(62) J. SÉGLAS : Archives générales de médecine, 1893.

(63) CH. MARETTE : Thèse de Paris, 1894.

(64) EVANS : Journal of the American medical Association, 1894.

(65) MIRTO : Atti della R. Acad. di scienze medich. di Palermo, 1894.

(66) * J. VOISIN et PETIT : Archives de neurologie, 1895, nos 98 à 102.

(67) PAUL MASOIN : Archives de physiologie. Paris, avril 1895.

(68) MASSAUT : Bulletin de la Société de médecine mentale de Belgique, décembre 1895.



(69) * CLAUS et VAN DER STRICHT : Mémoires couronnés de l'Académie royale de médecine de Belgique, 1896, pp. 226 et suiv.
(70) * AGOSTINI : Rivista sperimentale, 1896, XXII, pp. 267 et 435.
(71) BLEILE : New York Medical Journal, 1897, nº 19.
(72) TAMBURINI et VASSALE : cités par KRAINSKY. Mémoire de 1900 (nº 4 de l'index).
(73) * PELLEGRINI : Rivista sperimentale, 1897, XXIII, p. 114.
(73bis) TRAMONTI : *Equivalents épileptiques*. Riv. quind. di psicol. psichiatr. neurop., octobre 1898, p. 165.
(74) FERRANINI : Annali di neuroglia. Naples. 1898, XVI, p. 329.
(75) RONCORONI : Archivio di psichiatria, 1900, XXI.
(76) * STEFANI : Rivista sperimentale, 1900, XXVI, p. 595.
(77) HEBOLD et BRATZ : Deutsche medicinische Wochenschrift, 1901, nº 36.

Travaux sur le sang.

a) *Eléments figurés, hémoglobine, densité.*

(78) * RAGGI : Rivista sperimentale, 1881, VII.
(79) CADET : Thèse de Paris, 1881.
(80) HÉNOCQUE : Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, 1888.
(81) FÉRÉ : Ibid. Paris, 1889 (plusieurs travaux).
(82) JONES : Journal of Physiology, 1885, vol. VIII, p. 1,
(83) J. SMITH : Journal of Mental Science, octobre 1890.
(84) * P. WINCKLER : Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie, 1891.
(85) * CLAUS et VAN DER STRICHT : Index 69. *Pour la densité*, pp. 210 et suiv. ; tracés.
(86) HÉLÈNE KUHLMANN : State Hospitals Bulletin, 1897, nº 1.
(87) * PUGH : The Brain, 1902, vol. XXV, nº 100, p. 501.
(88) BRA : Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris, 6 janvier 1902 ; in extenso dans Revue neurologique. Paris, 30 mai 1902.
(89) * BESTA : Rivista sperimentale, 1902, XXVIII, p. 309.
(90) TIRELLI et BROSSA : Riforma medica. M, 26 août 1903, p. 934.

b) *Alcalinité.*

(91) PAULET : France médicale, 1867. (D'après le Dictionnaire de médecine de JACCOUD article *Epilepsie*, par A. VOISIN, p. 609.)
(92) * CHARON et BRICHE : Archives de neurologie, 1897.
(93) * LUI : Rivista sperimentale di freniatria, 1898, XXIV, p. 1.
(94) * PUGH : Index, 87.

c) *Toxicité du sang, sérum.*

(95) * D'ABUNDO : Rivista sperimentale, 1892, XVIII, p. 292.
(96) HERTER : Journal of nervous and mental Disease, 1899, nº 2, p. 73.
(97) TEETER : State Hospitals Bulletin, 1897.
(98*a*) * COLOLIAN : Archives de neurologie, mars 1899.
(98*b*) KRAINSKY : voir chap. V, mémoire de 1900. (Index nº 4.)
(99) * CENI : Rivista sperimentale, 1901, XXVII, p. 761 à 832.
(100) CAPPELLARI : La pratica del Medico. Naples, janvier, 1902. p. 166.



(101) * CENI : Rivista sperimentale, 1902, XXVIII, p. 163 (congrès).
(102a) * CENI et PINI : Ibid., 1902, XXVIII, p. 613; *Epileptiques*, p. 645.
(102b) HEYMANS et PAUL MASOIN : *Absorption des poisons par les tissus*. Série de travaux; voir Arch. de pharmacod. et thér., Gand; Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique (1896, 1900, 1903).

d) *Isotonie*.

(103) * AGOSTINI : Rivista sperimentale di freniatria, 1892, vol XVIII, p. 483.
(104) * V. TIRELLI : Annali di freniatria, 1902, vol. XII, p. 35.
(105a) ID. : Ibid., 1902, vol. XII, fasc. 4, décembre, p. 347.

e) *Hémoagglutination*.

(105b) FRISCO : Annali della clin. di malatt. ment. e. nerv. di Univ. di Palermo, 1903, vol. II.
(105c) BRA : Revue neurologique. Paris, 1903, nº 1, p. 19.

Toxicité du liquide céphalo-rachidien; sueur.

(106) PELLEGRINI : Riforma medica, 4-5 juin 1901.
(107) DIDE et SACQUEPÉE : Société de neurologie. Paris, 1901 ; Revue neurologique. Paris, 1901, nº 8, p. 438.
(108) *CABITTO : Rivista sperimentale, 1897, XXIII, p. 36.
(109) MAVROJANNIS : Revue de psychiatrie. Paris, juillet 1898, p. 197.

Chapitre II.

(110) * EHRLICH : Zeitschrift für klinische Medicin, 1882, p. 285.
(111) PENZOLDT : Berliner klinische Wochenschrift, 1883, nºs 14 et 49.
(112) * CLEMENS : Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1899, vol. LXIII, p. 74 à 129. (Travail d'importance capitale en cette question. Index bibliographique considérable.)
(113) * E. ZUNZ : Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, juillet 1900. (Bonne bibliographie; excellente étude d'ensemble.)
(114) LŒPER et OPPENHEIM : Gazette des hôpitaux, 25 mai 1901.
(115a) * E. ZUNZ : Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, décembre 1902.
(115b) * L. MONTFET : *Soufre neutre et diazo-réaction*. Société de biologie. Paris, 28 novembre 1903.
(116) FÉRÉ : Bulletin de la Société médicale des hôpitaux, 1888, p. 388.

Perméabilité rénale au bleu de méthylène (épilepsie).

(117) FÉRÉ et LAUBRY : Comptes rendus de la Société de biologie, 23 octobre 1897.
(118) J. VOISIN et MANTÉ : Archives de neurologie, septembre 1898.
(119) BONFIGHI : Rivista sperimentale, 1899, XXV.
(120) SOTGIA : Annali di freniatria, 1901, vol. XI, p. 334-338.

Chapitre III.

De nombreux travaux ont été publiés sur les relations de l'épilepsie avec les états infectieux. Nous en citerons quelques-uns, que nous considérons comme importants ou d'un intérêt particulier par leurs tendances générales ou spéciales.



(121) * PIERRE MARIE : *Infections et Epilepsie.* Semaine médicale, 1892.

(122) Congrès de la Rochelle, 1893 (voir indication bibliographique détaillée, nos 58 et suiv.).

(123) NELSON TEETER : *Origine autotoxique de l'épilepsie.* State Hospitals Bullet., 1896, I, 505-515.

(124) HASKOVEC : *Les auto-intoxications dans les maladies mentales.* Wiener klinische Rundschau, 1898, nos 38 et suiv.

(125) EBSTEIN : *Diabète sucré en concordance avec l'épilepsie.* Deutsche medicinische Wochenschrift, 1898.

(126) WEBER : *Quelques idées sur le rôle des auto-intoxications dans l'épilepsie.* Münchener medicinische Wochenschrift, 28 juin 1898.

(127) TOULOUSE : *Influence des maladies infectieuses sur les accès d'épilepsie.* Revue de psychiatrie. Paris, 1899.

(128) RUSSEL : *Enquête statistique sur la fréquence de l'épilepsie et ses relations avec d'autres maladies.* The Brain, 1899, p. 593.

(129) RONCORONI : *Rapporto tra accessi epilett. ed autointossic.* Archivio di psichiatria, 1900, XXI; Neurolog. Centralbl., 1901, p. 405.

(130) CENI et PASTROVITCH : *Rich. sperim. sull' etiol. autotossica dell' epiless.* Rivista sperimentale, 1901, XXVII, p. 1103.

(131) MARTIN JACOBY : *Ueber die Bedeutung der intracelluläre Fermente für Physiologie und Pathologie.* 7e livraison des Ergebnisse der Physiologie. Wiesbaden, 1902, 1re année, 1re partie, p. 213-245.

(132) ARMAND GAUTIER : Loc. cit., 48.

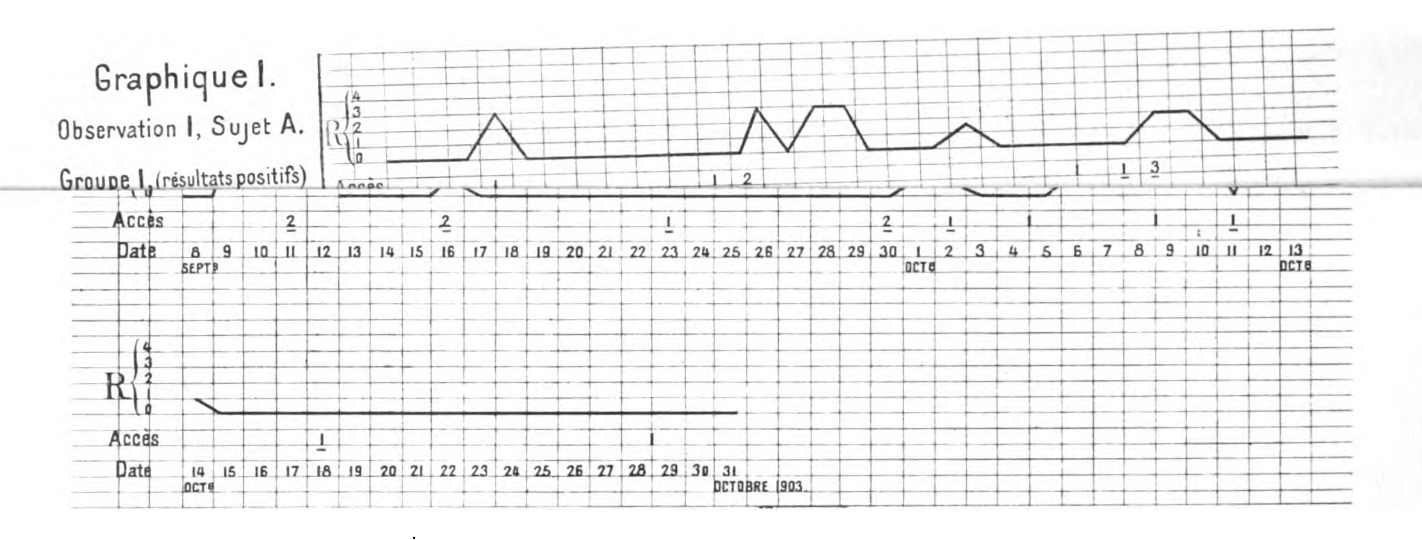
(133) BOUCHARD : *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies.* Paris, 1887.

(134) CHARRIN : *Les poisons de l'organisme,* 3 volumes : I. Poisons de l'urine, 1893; II. Poisons du tube digestif, 1895; III. Poisons des tissus, 1896, Paris.

(135) GRIFFITHS : Loc. cit., 47.

(136) PIERCE CLARK : *Les travaux récents sur l'épilepsie.* Journal of nervous and mental Disease. New-York, juillet 1900. Bibliographie considérable.

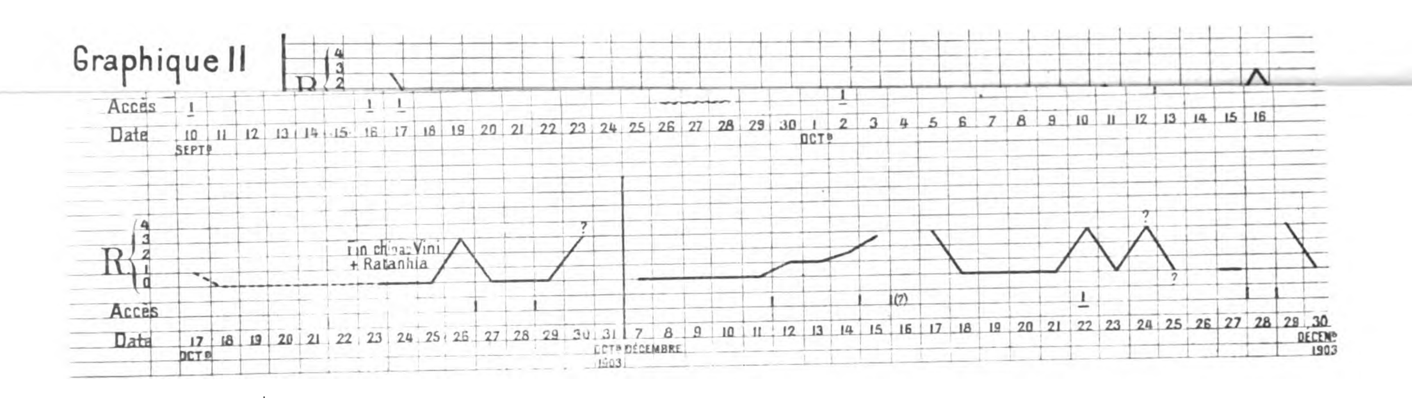
N. B. — Le Mémoire in extenso renferme des tableaux-annexes tres étendus donnant d'une manière détaillée les résultats des examens quotidiens des urines. Ces résultats ont été traduits dans les tracés qui suivent.



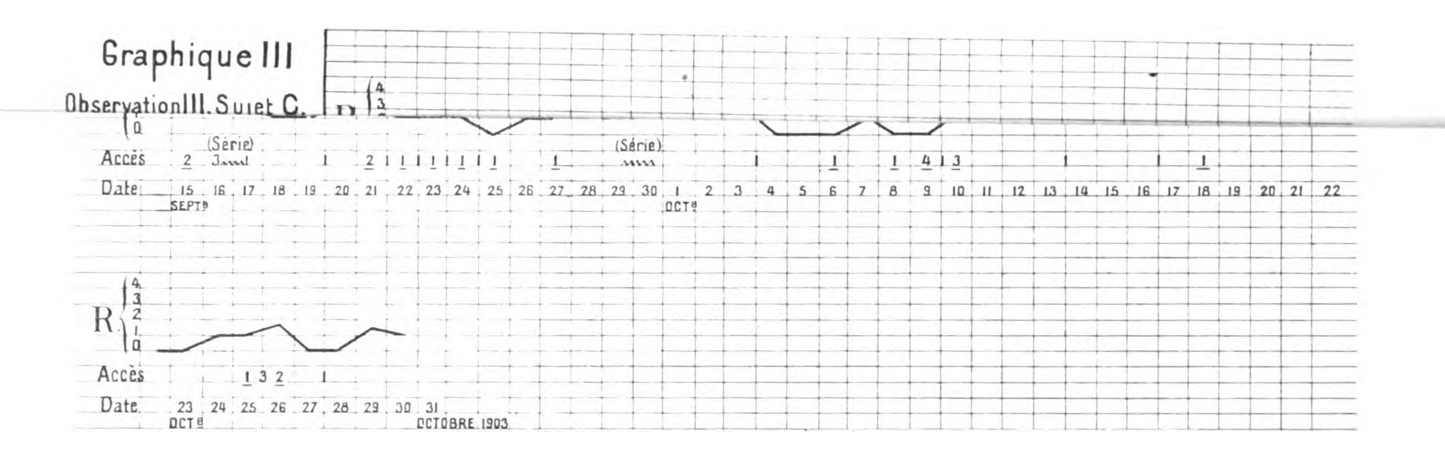
Graphique I.

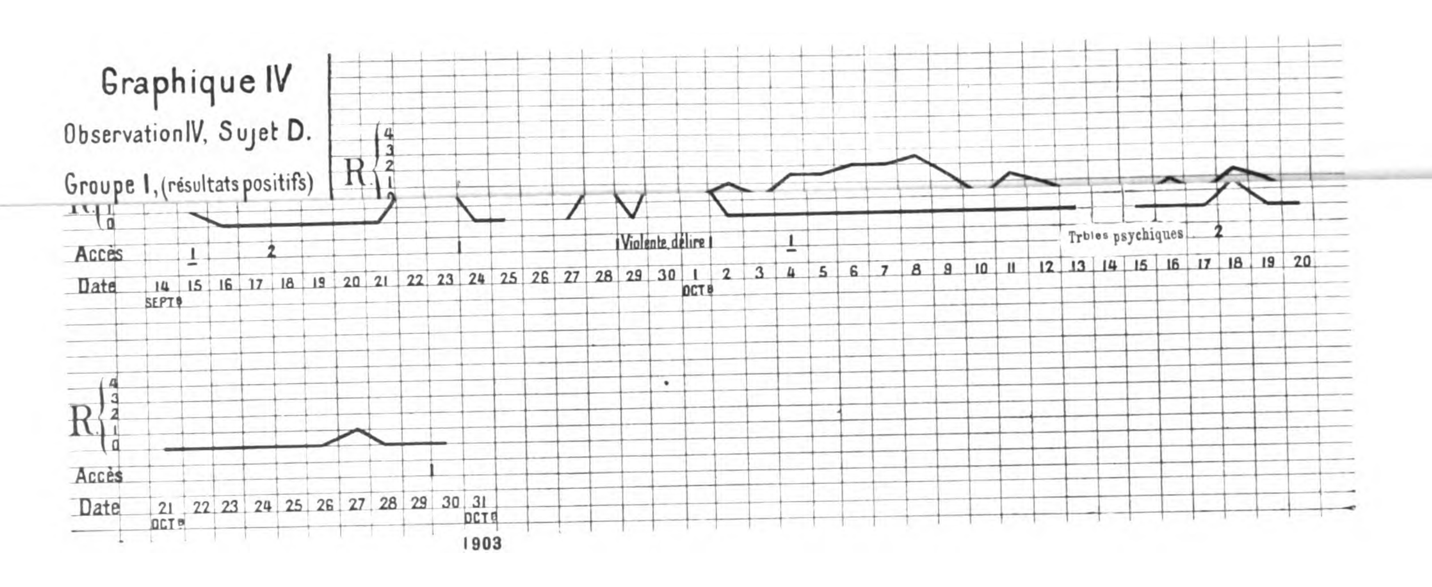
Observation I, Sujet A.

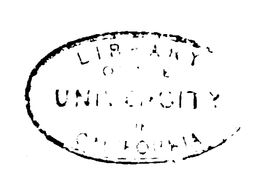
Groupe I, (résultats positifs)

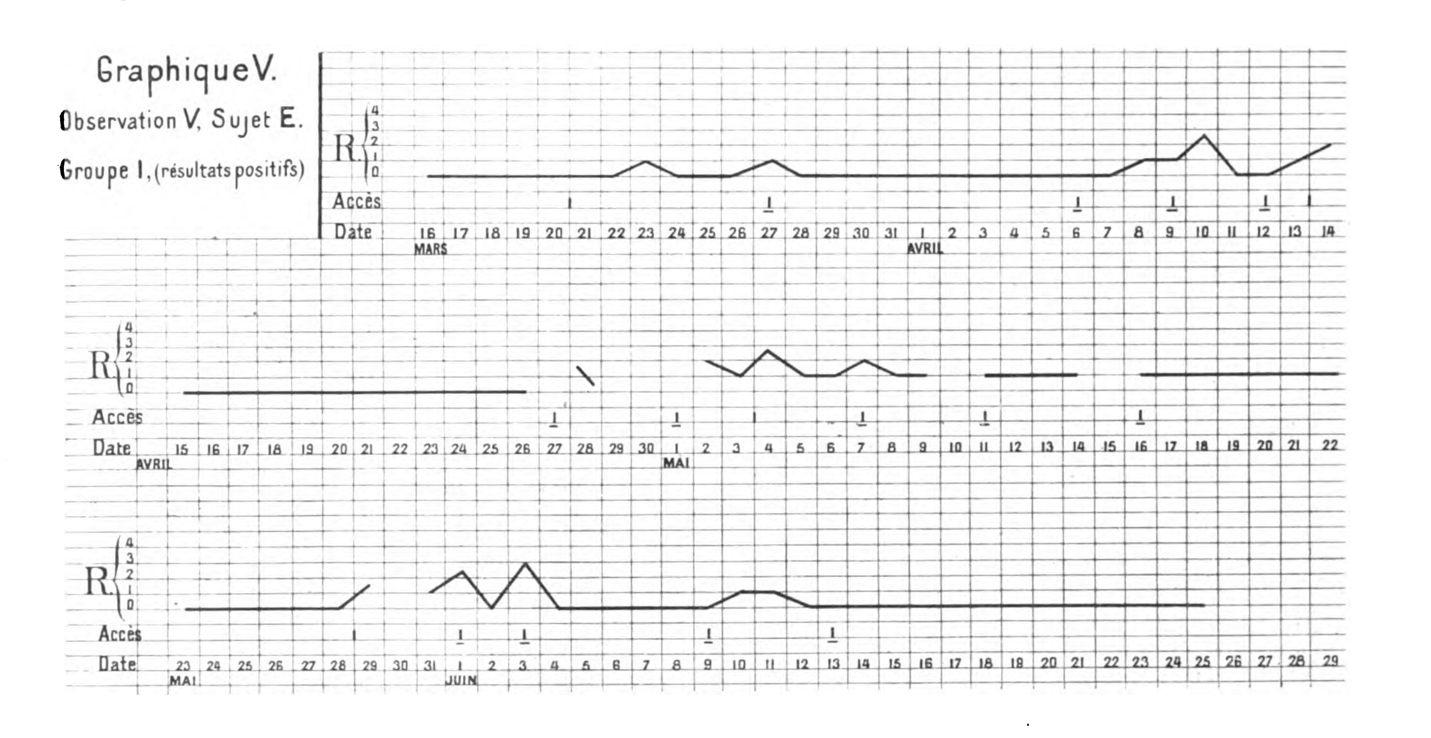


Graphique II
R
Accès
Date
SEPT^bre
OCT^bre
Vin chinois Vini + Ratanhia
Accès
Date
OCT^bre DÉCEMBRE 1903
DÉCEM^bre 1903

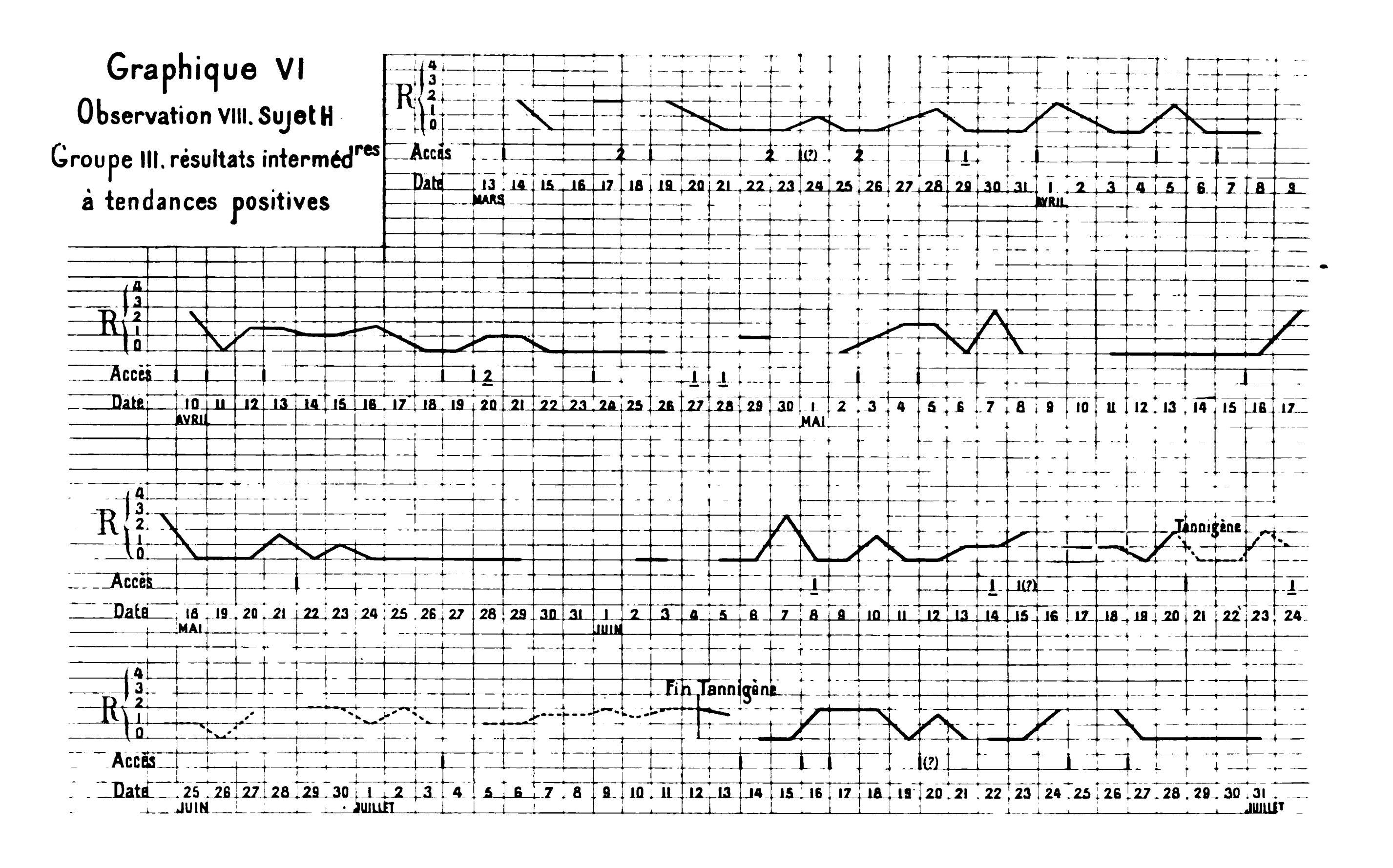

Graphique III
Observation III. Sujet C.
D.
4
3
0
(Série)
(Série)
Accès
Date
15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
SEPTre
OCTre
R.
4
3
2
1
0
Accès
Date
23 24 25 26 27 28 29 30 31
OCTre
OCTOBRE 1903

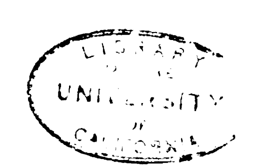

Graphique IV
Observation IV, Sujet D.
Groupe I, (résultats positifs)
R. 4 3 2 1 0
Accès
1
2
1
Violente délire 1
1
Troubles psychiques
2
Date
14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
SEPTre
OCTre
R. 4 3 2 1 0
Accès
1
Date
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
OCTre
OCTre
1903

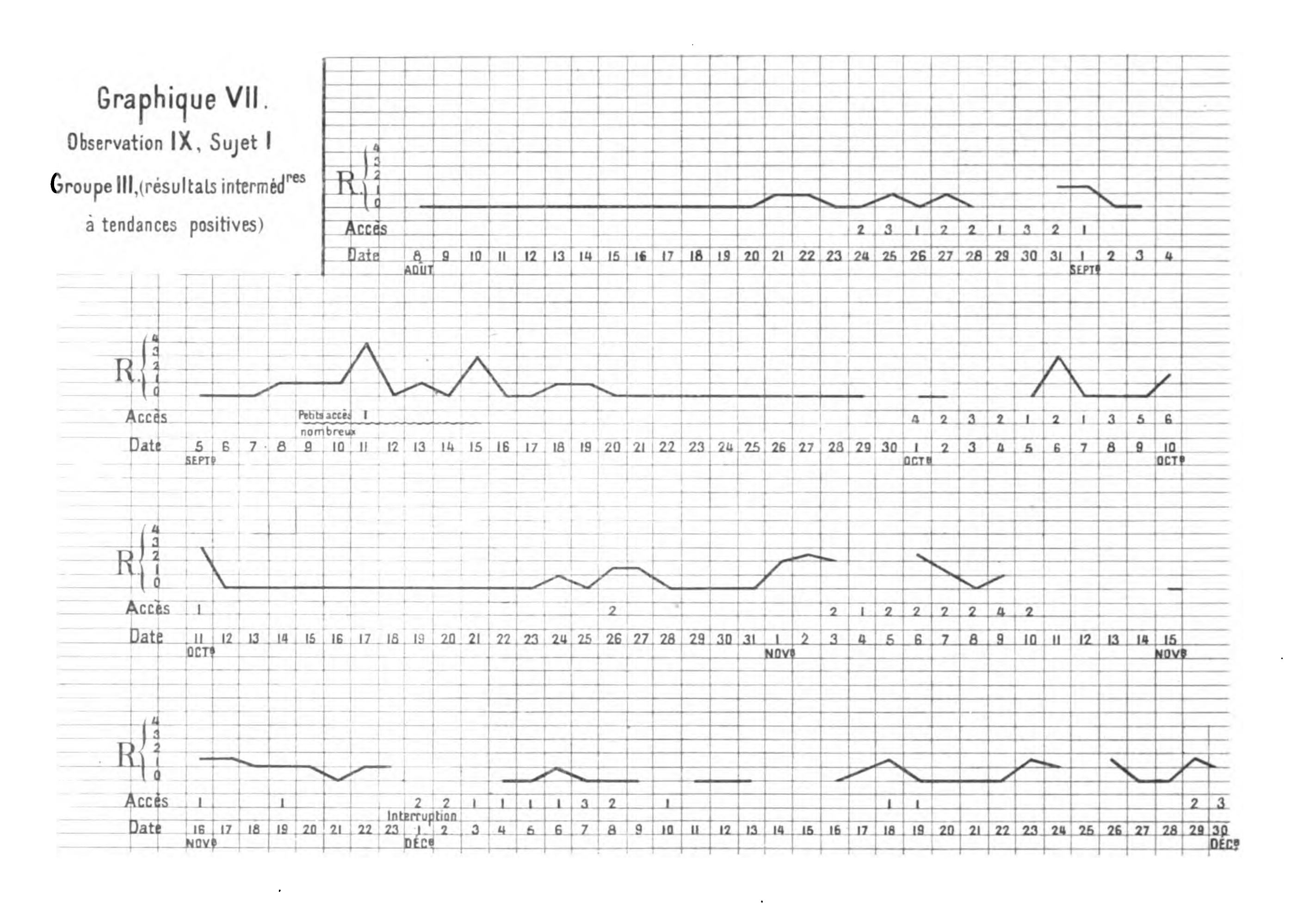



Graphique V.
Observation V, Sujet E.
Groupe I, (résultats positifs)
R
4
3
2
1
0
Accès
Date
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
MARS
AVRIL
15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
AVRIL
MAI
23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
MAI
JUIN

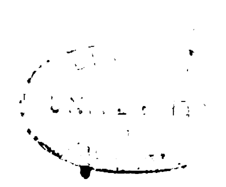



Graphique VI
Observation VIII. Sujet H
Groupe III. résultats intermédres
à tendances positives
R
Accès
Date
MARS
AVRIL
MAI
JUIN
JUILLET
Tannigène
Fin Tannigène





Graphique VII.
Observation IX, Sujet I
Groupe III, (résultats intermédres
à tendances positives)
R.
Accès
Date
AOUT
SEPTre
OCTre
NOVre
DÉCre
Petits accès nombreux
Interruption



Diazo-réaction dans l'épilepsie.

3

4

5

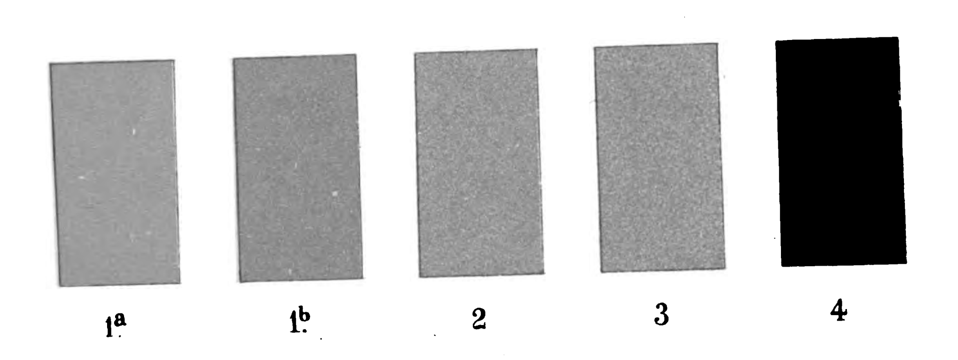
6

1 2

Coloration du liquide.

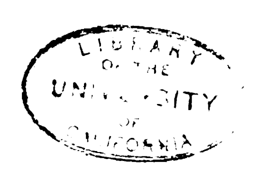
Teintes de la mousse.

Extraction de l'azo-substance par l'alcool amylique.



P. Masoin fecit.

G. Lavalette c


LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

EXPLICATION DE LA PLANCHE.

Diazo-réaction dans l'épilepsie.

Figures 1 et 2. — Coloration du liquide; réaction positive.

1. Teinte notée 3 dans l'échelle des colorations.

2. Teinte notée 4 dans l'échelle des colorations.

Figures 3, 4, 5 et 6. — Echantillons des teintes offertes par la mousse.

3, 4 et 5 sont notées 3 dans l'échelle des teintes.

6 est notée 4 dans l'échelle des teintes.

Extraction de l'azo-substance par l'alcool amylique.

Urine du malade II, B..., 10 juin 1903. Réaction par le paramido-; extraction par l'alcool amylique (texte, p. 420 et suiv.).

1a. Teinte sous couche de 15 millimètres d'épaisseur, une heure après l'extraction.

1b. De la même urine; extraction trois jours plus tard; la teinte de l'azo-substance est moins pure que dans l'échantillon précédent (même épaisseur de couche).

2. L'échantillon précédent (*1b*) abandonné à la lumière du jour; examen le 4me jour.

3. Le même, au septième jour (20 juin). — Une autre portion du même échantillon, mise à l'abri de la lumière n'atteignit ce degré d'altération qu'après plus de deux mois.

4. Le même, treize jours après l'extraction.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
Direktor Prof. Dr Kionka.

Ueber die Wirkung einiger gechlorter Alkohole.

Eine vergleichende pharmakologische Untersuchung

von

Dr E. FREY,
Assistent am Institut.

In seiner Arbeit « Zur Theorie der Narkose » hat Kionka(1) die wirksamen Dosen von *Azetaldehyd* und *Chloralhydrat* verglichen, um festzustellen, ob das Chlor-Atom der Träger der narkotischen Wirkung sei. Es zeigte sich, dass beide Stoffe im Verhältnis ihres Molekulargewichtes zur Anwendung kommen mussten, um Narkose zu erzeugen, das heisst, es erwiesen sich beide Narkotika als quantitativ gleich wirksam. Aber welcher Unterschied in der Qualität der Wirkung! Das langsame Schwinden der Reflexe, das allmähliche Einsetzen der Narkose beim Chloralhydrat und die plötzlich mit heftigen Krämpfen beginnende Aldehydwirkung. Dabei zeigte sich, wie schon gesagt, kein Unterschied der Tiefe der Narkose. Die Gabengrösse, die gerade beim Aldehyd Narkose macht, ruft, auf das Molekulargewicht umgerechnet, auch beim Chloralhydrat Narkose hervor. Offenbar entfaltet also hier das ganze Molekül seine Wirkung oder eine Komponente, die beiden gemeinsam ist, kurz, es handelt sich nicht um Wirkung der Chlorbestandteile. Trotzdem ist durch den Chloreintritt die Wirkungsart ganz anders geworden, und zwar, wie Kionka hervorhebt, durch Aenderung der physikalischen Eigenschaften. So schnell, wie beim

(1) Kionka : *Zur Theorie der Narkose.* Arch. int. de Pharm. et de Thér. Bd. VII, S. 475.



Aldehyd die Wirkung einsetzt, verklingt sie auch wieder. Zuerst heftige Reizung der nervösen Zentren durch die plötzlich in sie einbrechenden Aldehydmengen, dann Lähmung, die schnell wieder verklingt, da die Ausscheidung und Oxydation den Stoff schnell unwirksam macht. Es modifiziert also das physikalische Verhalten, das freilich auf der chemischen Konstitution fusst, die Wirkungsart der einzelnen Stoffe erheblich; grösser noch wird der Unterschied werden, wenn wir unlösliche Körper mit löslichen vergleichen. Hier kommt vielleicht neben der Langsamkeit der Aufnahme noch die Elimination in Frage, die inzwischen Zeit hat einzusetzen und unter Umständen mit der Resorption gleichen Schritt halten kann, sodass bei einer gewissen Wirkungsintensität die Höhe erreicht ist, die nun bestehen bleibt, solange der Vorrat des gesetzten Depots Ersatz für die ausgeschiedenen Mengen liefert.

Wie sehr die physikalischen Eigenschaften eines Stoffes für seine Wirkung bestimmend sind, lehrt ja ein Vergleich der « Teilungskoëffizienten », das heisst, das Verhältnis der Oellöslichkeit zur Wasserlöslichkeit. Nach der Meyer-Overton'schen Theorie der Narkose hängt die narkotische Kraft eines Stoffes von der Grösse dieses Verhältnisses ab, da die im Oel und somit auch in den Cholesterinfetten der Ganglienzelle gut löslichen Stoffe dort eine Anreicherung erfahren werden, also aus der an Narkotikum armen wässrigen Lösung, die das Blut vorstellt, von der Zelle bis zur wirksamen Konzentration aufgespeichert werden. Aber die Höhe des Teilungskoëffizienten ist nicht allein massgebend für die Möglichkeit einer Narkose. Dies lehrt ein Vergleich der narkotischen Kraft der Alkoholreihe; sie wächst mit der Länge der Kohlenwasserstoffkette, es verschiebt sich der Teilungskoëffizient immer mehr zu Gunsten des Oeles, aber die absolute Löslichkeit in Wasser und Oel nimmt immer mehr ab, sodass sich praktisch eine Narkose nicht mehr erzielen lässt. Daher sieht man bei manchen Stoffen in Wasser gelöst noch in Spuren eine Beeinflussung z. B. von Froschlarven, aber zu einer Narkose kommt es bei höheren Tieren nicht, eben weil eine Anhäufung des eingebrachten Körpers an der Stelle der Wirksamkeit wegen der schweren Löslichkeit ausgeschlossen ist. Und man erzielt durch Steigerung der Dosis nicht eine Steigerung der Wirkungsintensität, sondern nur eine Verlängerung der Wirkung. Dies ist der Fall bei subkutaner Darreichung fast unlöslicher Stoffe; es wird dann Molekül für Molekül gelöst in den Körperkreislauf eingeführt und gelangt zur zur Wirkung, aber auch zur Ausscheidung, resp. Zerstörung und macht so neu abgespaltenen Molekülen Platz. Dieser Vorgang kann, wie bei der Merkurialisierung des Körpers durch unlösliche Quecksilberpräparate

erwünscht sein, er verhindert aber ein schnelles Erreichen eines ersehnten Wirkungsgipfels.

Um diese Unterschiede in der Wirkungsintensität und Wirkungsweise zu studieren, gelangten nun einige Stoffe aus der Reihe der gechlorten Alkohole zur Untersuchung. Und zwar wurde die narkotische Dosis, die tötliche Gabe u. s. w. der einzelnen Stoffe bestimmt und mit einander verglichen; ferner die Zeit des Einsetzens, die Intensität der Beeinflussung und die Wirkung auf die Körperfunktionen überhaupt. Ausserdem gelangte der Schwellenwert zur Beobachtung, d h. es wurde die geringste Konzentration der Stoffe ermittelt, in welcher Froschlarven bei Zimmertemperatur nach 1 Stunde in Narkose verfallen. Diese Konzentration wurde in Teilen der Normallösung ausgedrückt, um einen Vergleich der Stoffe mit einander zu ermöglichen; ebenso wurden die sonstigen Dosen auf das Molekulargewicht berechnet, wie dies KIONKA bei Chloralhydrat und Azetaldehyd getan hatte. Appliziert wurden die Mittel mit einigen Ausnahmen subkutan und zwar die unlöslichen in Gummischleim verrieben. Die schlafmachende Eigenschaft wurde dabei an Hunden studiert, da diese Tiere sich besser zur Beobachtung einer hypnotischen Einwirkung eignen, weil sie intelligenter und geistig beweglicher sind als Kaninchen; letztere dienten sonst als Versuchstiere. Es gelangten nun zur Untersuchung:

1) Chloralhydrat $CCl_3—CH(OH)_2$.

2) Azetonchloroform, auch Chloreton genannt, der Trichlorpseudobutylalkohol

$$\begin{array}{c} CH_3—COH—CH_3 \\ | \\ CCl_3 \end{array}$$

3) Cloran, das Additionsprodukt von Azetonchloroform und Chloral:

$$\begin{array}{l} CCl_3—C\begin{smallmatrix}—OH \\ —H\end{smallmatrix} \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\;\; O \\ \quad\quad\;\; | \\ CCl_3—C—CH_3 \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\;\; CCl_3 \end{array}$$

4) Dormiol, das Additionsprodukt von Chloral und Amylenhydrat, das Dimethyl-Aethyl-Karbinol-Chloral:

$$CCl_3—C\begin{smallmatrix}—OH \\ —H\end{smallmatrix}____O____\overset{CH_3\;\;CH_3}{\overset{\vee}{C}}____C_2H_5$$



[5) Isopral, der Trichlorisopropylalkohol $\frac{CH_3}{CCl_3}>CHOH$]

6) Butylchloral, der α, β-Trichlorbutylalkohol :

$CH_3-CHCl-CCl_2-CH(OH)_2$.

Chloralhydrat.

$CCl_3-CH(OH)_2$ leicht wasserlöslich (1 : 1)

Die Wirkungsweise dieser Substanz ist so vielfach untersucht und so bekannt, dass es mir fern lag, einen neuen Beitrag zu seiner Beeinflussung der Körperfunktion zu bringen. Nur um mich über die Gabengrösse zu orientieren, die ich bei gleicher Anwendung wie bei den anderen Stoffen brauchte, um einen Erfolg zu sehen, stellte ich diese Versuche an; andrerseits wollte ich die Grösse der Blutdrucksenkung, die Schnelligkeit des Wirkungseintritts und die Vertiefung der Wirkung beobachten und dies eben in einem Mittel, welches, den anderen Stoffen chemisch nahe verwandt, leicht wasserlöslich war und daher auch in grösseren Dosen bald auf einmal zur Aufnahme kam. Allerdings zeigte sich hierbei, dass der Eintritt der Wirkung zwar ziemlich rasch erfolgte, also die Resorption der Substanz schnell von statten ging, dass aber der Zeitraum, welcher bis zum Erreichen einer gewissen Wirkungsintensität nötig war, ziemlich gross war trotz der guten Wasserlöslichkeit des Stoffes, es hatte offenbar die Resorption durch Darniederliegen der Zirkulation gelitten, eine Erscheinung, die beim Menschen wohl selten zur Beobachtung kommt, da man eben von Chloralhydrat Dosen, welche die Zirkulation schädigen, vermeiden wird und so auch den Schwankungen der Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Wege geht.

Die einzelnen Wirkungen sind bekannt genug : Die Herabsetzung der Erregbarkeit des Hirns, der Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes, der Eintritt von Schlaf, die Blutdrucksenkung, später die Lähmung des Atmungszentrums und des Herzens.

Der Teilungskoëffizient schwankt nach MEYER (1), zwischen 3° und 36°C, von 0,053 bis 0,236, und die kritische Konzentration für Froschlarven zwischen 1/50—1/250 Normal-Lösung innerhalb dieser Temperaturen; die kritische Konzentration ist die Konzentration der die Kaulquappen umspülenden Lösung, in der sie gerade noch in Narkose verfallen. Ich ermittelte diesen Schwellenwert auf demselben Wege dadurch, dass Froschlarven bei Zimmertemperatur in Gefässe mit verschiedenen Verdünnungen

(1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1901, XLVI, 338.

einer Chloralhydratlösung gesetzt wurden, deren Beobachtung nach einer Stunde ergab, welche geringste Konzentration noch ausreicht, um Kaulquappen unter diesen Bedingungen (eine Stunde Zeit und Zimmertemperatur) zu betäuben; diese Konzentration wurde in Teilen der Normal-Lösung ausgedrückt und war für Chloralhydrat 0,0333 *n*-Lösung d. h. die wässrige Lösung enthielt 164. 0,0333 gr Chloralhydrat im Liter. In gleicher Weise sind auch die Schwellenwerte für die anderen Substanzen ermittelt.

Ein Kaninchen von 900 gr. erhielt subkutan 50 %-ig 0,3 gr. ohne etwas Abnormes zu zeigen. (= 0,333 gr. pro Kilo Tier.)

Auf subkutane Applikation von 0,5 gr. in 50 %-iger Lösung blieb ein Kaninchen von 900 gr. nach 40 Minuten in Seitenlage liegen, der Kornealreflex war erhalten; die Atmung wurde allmählig sehr oberflächlich, nach 5 Stunden trat tiefe Narkose ein und nach 6 Stunden der Tod. (= 0,555 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 1800 gr. erhielt subkutan 1,4 c.c. der 50 %-igen Lösung und ertrug nach 30 Minuten Seitenlage, nach 3 Stunden war der Kornealreflex erloscher, während der Konjunktivalreflex erhalten blieb; das Tier bewegte den Kopf. Tiefer Schlaf trat nach 4 Stunden ein und hielt bis zum Tod vor, der 6 Stunden nach der Injektion erfolgte. (= 0,777 gr. pro Kilo Tier.)

Eine *n*/10-Lösung in der Menge von 2 Tropfen ins Auge des Kaninchens gebracht ruft weder Reizung noch Analgesie hervor. Stärkere Lösungen reizen und rufen Schwellung der Konjunktiva hervor. So macht 1 : 1 nach 3 Minuten Anästhesie und Trübung der Kornea, die viele Stunden anhält.

Ein Kaninchen von 2400 gr. wird ans Kymographion gelegt; die Karotis ist mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht, die Trachea mit einer MAREY'schen Trommel. Das Tier erhält 3,0 c.c. der 50 %-igen Lösung subkutan; nach 80 Minuten wurde die Atmung ruhiger bei gleichem Blutdruck, der Kornealreflex blieb erhalten, das Tier war noch häufig unruhig; nach 3 Stunden ist der Kornealreflex auch noch erhalten, nach weiteren 40 Minuten ist er nicht mehr auszulösen, doch schliesst sich das Auge bei Berühren der Konjunktiva, daher nochmalige Injektion von 3,0 c.c., also 1,5 gr. Chloralhydrat. Nach 10 Minuten erlischt der Lidreflex, und es erfolgt auch auf Klopfen keine Reaktion, nach 20 Minuten vollständige Analgesie. Dabei betrug die Blutdrucksenkung 42,22 % des anfänglichen Druckes. (= 0,625 gr. pro Kilo Tier.)

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung in der Minute	Reflexe	BEMERKUNGEN
9 h. 25′	— 10	76	24	55	+	
9 h. 35′	0	77	28	52	+	Injektion subkutan 3,0 c.c. einer 50 °/o Lösung.
9 h. 36′	1	68	28	78	+	
9 h. 40′	5	76	31	70	+	
9 h. 50′	15	72	24	60	+	
10 h. 00′	25	72	24	69	+	
10 h. 10′	35	74	24	55	+	
10 h. 20′	45	72	24	55	+	
10 h. 30′	55	71	23	68	+	
10 h. 40′	65	70	26	70	+	
10 h. 50′	75	64	27	75	+	
11 h. 00′	85	68	27	65	+	
11 h. 10′	95	70	24	65	+	
11 h. 20′	105	66	24	58	+	
11 h. 30′	115	70	25	60	+	
11 h. 40′	125	70	22	58	+	
11 h. 50′	135	68	24	62	+	Unruhe.
12 h. 10′	155	62	21	51	schwach	
12 h. 25′	170	57	21	58	schwach	Injektion subkutan 3,0 der 50 °/o Lösung.
12 h. 40′	185	52	19	50	Kornealkonjunktival-Reflex +	
12 h. 50′	195	40	23	45	—	Auf Kneifen keine Reaktion.
1 h. 00′	205	37	22	45	—	
1 h. 10′	215	34	23	50	—	

Azetonchloroform.

Azetonchloroform, auch Chloreton genannt, ist

$$CH_3-COH-CH_3$$
$$|$$
$$CCl_3$$

das heisst : Trichlorpseudobutylalkohol. Er stellt ein krystallinisches Pulver dar, das einen scharfen Geruch verbreitet und sich nur schwer in Wasser löst. Die 2 °/o-Lösung heisst Aneson. Die Azetonchloroform findet als Mittel gegen Seekrankheit Verwendung(1); neuerdings ist es der Adrenalinlösung zugesetzt worden, um diese haltbarer zu machen.

Sein Teilungskoëffizient beträgt 14,78 bei Zimmertemperatur und

(1) MERCK: Berichte, 1903.

wurde durch die Chlorbestimmung der restierenden wässrigen Lösung ermittelt.

Froschlarven wurden durch eine 0,000909*n*-Lösung nach 1 Stunde gelähmt, während grössere Verdünnungen unwirksam blieben.

Wegen der schweren Löslichkeit des Präparates wird es zerrieben in Gummischleim injiziert.

Ein Kaninchen von 2800 gr. beginnt nach subkutaner Applikation von 0,6 gr. nach 5 Minuten zu wanken, nach 20 Minuten fällt es auf die Seite, vermag aber den Kopf noch zu erheben. Dieser Zustand ändert sich bis 80 Minuten nach der Injektion nicht, das Tier kann sich noch bewegen, kriecht auch noch unter häufigem Fallen fort. Nach 43 Minuten liegt es auf der Seite, der Kornealreflex ist erhalten, aber schwach; es besteht Nystagmus horizontalis. Das Tier erholt sich wieder vollkommen. (= 0,2141 gr. pro Kilo Tier.)

Nach einer Gabe von 0,7 gr. mit der Schlundsonde in den Magen fällt ein Kaninchen von 2150 gr. nach 35 Minuten hin, nach einer weiteren Stunde liegt es auf der Seite, doch versucht es häufig, sich wieder aufzurichten. Nach 9 Stunden Seitenlage; der Kornealreflex ist noch vorhanden. Auch am nächsten Tage, nach 27 Stunden liegt es noch auf der Seite, der Kornealreflex ist erhalten, es zittert, Kot- und Harnabgang. Tod in der darauffolgenden Nacht (ungefähr 36 Stunden nach der Eingabe). Sektion: Herz schlaff, Leber und Nieren blutgefüllt, linke Lunge ohne Befund, rechte im unteren Teile blaurot, derb. (= 0,325 gr. pro Kilo Tier.)

Bei einem Hunde von 7000 gr. trat nach subkutaner Applikation von 1,2 gr. in Gummischleim eine geringe Müdigkeit ein. (= 0,17 gr. pro Kilo Tier.)

Nach subkutaner Injektion von 1,5 gr. bei einem 7500 gr. schweren Hunde machte sich nach 3/4 Stunden etwas Müdigkeit bemerkbar, die nach 4 Stunden wieder schwand. (= 0,2 gr. pro Kilo Tier.)

Auf eine subkutane Gabe von 2,5 gr. in Gummischleim um 10 Uhr früh wurde ein 8200 gr. schwerer Hund erst am Nachmittag etwas müde, es stellte sich am nächsten Tage Schwanken des ganzen Körpers ein, er fiel oft um, beim Fressen fiel der Kopf ins Futter und schwankte in der Schüssel hin und her; aber das Tier frass und hat nicht gebrochen. Dieses Bild änderte sich bis zum dritten Tage nur insofern, als der Hund schon wieder unter starkem Schwanken laufen konnte. Allmählich erfolgte vollkommene Erholung. (= 0,305 gr. pro Kilo Tier.)

Um den Einfluss des Azetonchloroforms auf Blutdruck und Atmung zu prüfen, wird ein Kaninchen von 1950 gr. ans Kymographion gelegt, ein Quecksilbermanometer zeichnet den Blutdruck in der Karotis und den Puls an, eine MAREY'sche Trommel in Verbindung mit einer Trachealkanüle die Atmung, während ein Zeitschreiber die Sekunden markiert. Das Azetonchloroform wurde subkutan in Gummischleim gegeben und zwar 0,4 gr. Im Verlauf von 2 1/2 Stunden trat ein Sinken des Blutdruckes von 94 mm. Hg. auf 65 mm. ein, die Pulszahl sank von 25 in 1/4 Minute auf 18, die Pulse wurden grösser, während die Atmung ziemlich unbeeinflusst blieb.

Zeit	Zeit nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung in 1 Minute	Reflexe		BEMERKUNGEN
9 h. 22′	8	94	25	50	+		
9 h. 30′	0	98	24	50	+	Inj. von 0,4 gr. Azetonchloroformsubkutan	Der Blutdruck zeigte regelmässig periodische Schwankungen, deren Wellenlänge 6 Seku..den, deren Amplitude 16 mm. Hg. ausmachten. (TRAUBE-HERING'sche Wellen.)
9 h. 33′	3	96	24	50	+		
9 h. 40′	10	96	23	52	+		
9 h. 55′	25	88	22	50	+		
10 h. 10′	40	86	22	50	+		
10 h. 35′	2Std.5′	88	22	45	+		
11 h. 00′	30	80	23	60	+		
11 h. 18′	48	60	19	45	+		Die Wellen sind immer länger geworden, daher hielt sich der Blutdruck auf kurze Strecken ziemlich auf gleicher Höhe.
11 h. 32′	2Std.2′	64	19	48	+		
11 h. 42′	12	70	18	40	+		
11 h. 57′	27	58	17	42	+		
12 h. 00′	30	65	18	45	sehr schwach		

Azetonchloroform in Substanz ins Kaninchenauge gepulvert ruft eine Anästhesie von 1 Stunde Dauer hervor; eine *n*/10 Lösung dagegen nicht mehr.

Cloran.

$$
\begin{array}{l}
CCl_3-C\begin{smallmatrix}-H\\-OH\end{smallmatrix}\ \text{Chloral}\\
\qquad\quad |\\
\qquad\quad O\\
\qquad\quad |\\
CH_3-C-CH_3\ \text{Azetonchloroform}\\
\qquad\quad |\\
\qquad\quad CCl_3
\end{array}
$$

Cloran ist das Additionsprodukt von Azetonchloroform und Chloral. Weisse Nadeln, leicht sublimierend, in Wasser sehr schwer löslich, leicht löslich in Alkohol und ziemlich gut in Glycerin (1 : 10), riecht kampferartig. Es ist bisher noch nicht untersucht worden. Der Teilungskoëffizient beträgt 1,97 bei Zimmertemperatur und wurde durch die Chlorbestimmung der nach dem Schütteln verbleibenden wässrigen Lösung bestimmt.

Froschlarven verlieren nach einer Stunde in einer 0,00125 *n*-Lösung die Reaktionsfähigkeit auf Kneifen und stellen ihre Bewegungen ein, schwächere Lösungen sind nach dieser Zeit unwirksam.

Lokal wirkt Cloran stark reizend und dabei etwas anästhesierend.

In Substanz in den Konjunktivalsack eines Kaninchens gebracht ruft es sofort Trübung der Kornea und vollständige Anästhesie hervor. Bald darauf ist der Korneal-

reflex wieder auszulösen, während Rötung und Schwellung der Konjunktiva noch besteht. Nach 10 Minuten dasselbe Bild, Konjunktiva wulstförmig geschwollen.

Am Kaltblüter sieht man nach kurzer Reflexübererregbarkeit eine allmählig fortschreitende Lähmung Platz greifen, während die Herztätigkeit erst spät erlischt :

Ein Frosch erhält 0,01 gr. Cloran unter die Rückenhaut. Nach 15 Minuten geringe Reflexübererregbarkeit, keine Irradiation, sonst nichts. Nach 20 Minuten etwas unbeholfene Bewegungen, das Tier erträgt die Rückenlage nicht. Auch nach 25 Minuten legt sich der Frosch sofort wieder um, ebenso nach 45 Minuten, 1 Stunde 30 Minuten, 2 Stunden.

Auf eine Gabe von 0,03 gr., ebenso in Substanz unter die Rückenhaut, treten nach 8 Minuten unbeholfene Bewegungen ein, nach 13 Minuten bleibt der Frosch auf dem Rücken liegen, Reflexe und Atmung sind vorhanden. Nach 18 Minuten kann er sich aus der Rückenlage nicht mehr umlegen, trotz vieler Versuche. Nach 21 Minuten hören die Spontanbewegungen auf, die Reflexe sind matt, Atembewegungen sind vorhanden. Nach 28 Minuten fehlen die Reflexe, Atembewegungen sind nicht wahrnehmbar, vollständige Lähmung, das Herz schlägt kräftig. Nach 1 Stunde und 23 Minuten steht auch das Herz.

Nach einer Dosis von 0,05 gr. unter die Rückenhaut eines Frösches sieht man, dass nach 9 Minuten die Bewegungen unbeholfen werden, der Frosch liegt schlaff auf dem Bauch. Nach 14 Minuten bleibt er auf dem Rücken liegen. Atembewegungen sind vorhanden, die Reflexe prompt auszulösen, doch macht das Tier keine Spontanbewegungen. Nach 19 Minuten sind die Reflexe erloschen, während das Herz noch nach 27 Minuten kräftig schlägt; erst nach 44 Minuten wird der Herzschlag schwach, um nach 1 3/4 Std. aufzuhören.

0,1 gr. unter die Rückenhaut eines Frosches gebracht, rufen nach 3 Minuten Lebhaftigkeit der Reflexe hervor, nach 7 Minuten beginnen sie matter zu werden, das Umlegen in die Bauchlage ist ungeschickter, die Bewegungen werden unbeholfen. Nach 15 Minuten sind die Reflexe nahezu erloschen, die Rückenlage ist konstant, die Atmung langsam, das Herz schlägt kräftig, keine Spontanbewegungen mehr. Auch nach 45 Minuten schlägt das Herz noch kräftig, ebenso nach 1 Stunde 25 Minuten; nach 1 Stunde 45 Minuten steht es.

Die narkotische Wirkung zeigt sich am Warmblüter folgendermassen : Auf 0,2 gr. in Gummischleim subkutan legt ein Kaninchen von 2450 gr. den Kopf auf die Erde, 1 Stunde später hat es sich wieder erholt. (= 0,081 gr. pro Kilo Tier.)

Bei einem Kaninchen von 2450 gr. macht sich auf 0,3 gr., in den Magen gegeben, eine allgemeine Schwäche nach 1 Stunde geltend. In die Höhe gehoben, fällt es um, Reflexe vorhanden. Nach 1 Stunde 15 Minuten liegt es auf der Nase, Kornealreflex auszulösen. Nach 2 Stunden 45 Minuten sitzt es ruhig da, hat die Augen zugekniffen. Nach 7 Stunden reagiert es kaum auf Stösse, Kornealreflex vorhanden. Umgelegt bleibt es unbeweglich auf der Seite liegen; der Zustand sieht einer Halbnarkose ähnlich. Nach 24 Stunden noch etwas schwach, läuft aber umher; auf die Seite gelegt, erhebt es sich, wenn auch nur mühsam. (= 0,122 gr. pro Kilo Tier.)

Als Emulsion in den Magen rufen 0.3 gr. bei einem Kaninchen von 900 gr. dasselbe Bild nach 2 Minuten hervor, nach 5 Minuten liegt es auf der Seite, die Atemzüge sind

vertieft, etwas beschleunigt, folgen sich aber in regelmässigen Abständen, 50 in der Minute. 200 Pulse regelmässig, Kornealreflex erloschen, Muskulatur schlaff, Pupillen mittelweit. Nach 25 Minuten dasselbe Bild, 200 Pulse, 50 Atemzüge in der Minute, leicht angestrengte Atmung; ebenso nach 1 Stunde 45 Minuten. Nach 3 Stunden ist der Herzschlag nicht zu fühlen, nach 6 Stunden besteht der gleiche Zustand. Tod tags darauf. Sektion: Pallissadenstrichelung der Nieren deutlich, von roter Farbe, Grenzzone undeutlich; Organe sehr blutreich, Lungen, besonders rechter Lappen nicht überall lufthaltig, sehr viel Blutextravasate, Stauung im Unterlappen. Urin frei von Eiweiss und Zucker. (= 0,33 gr. pro Kilo Tier.)

Auf 0,5 gr. als Emulsion in den Magen tritt bei einem Kaninchen von 1300 gr. nach 6 Minuten beim Gehen Schwanken auf; umgelegt vermag es den Hinterkörper nicht mehr aus der Seitenlage aufzurichten. Nach 10 Minuten liegt das Tier auf der Seite, 196 Pulse, regelmässig, 40 Atemzüge in der Minute, der Kornealreflex ist langsam. Nach 35 Minuten 180 Pulse, regelmässig, kräftig, sonst das gleiche Bild. Nach 2 Stunden klonische Krämpfe der Extremitäten, Atmung regelmässig, Pulse ebenso, kräftig; Kornealreflex vorhanden. Nach 6 Stunden derselbe Zustand. Später wird Puls und Atmung schwächer. Tod. Sektion : Lungen blutig suffundiert, sonst nichts. (= 0,38 gr. pro Kilo Tier.)

Am Hunde war auf subkutane Dosen ein ähnliches Bild zu sehen, nur dass die schlafmachende Wirkung an diesem, für solche Studien geeigneteren Tiere deutlicher ausgeprägt war.

Ein Hund von 6000 gr. erhielt 0,7 gr., nach 7 Minuten legt er sich zum Schlafen nieder, schenkt den Vorgängen der Umgebung wenig Aufmerksamkeit. Auch nach 4 Stunden reagiert er auf Anrufen kaum, sitzt schläfrig da, Zittern. Tags darauf wieder normal. (= 0,1166 gr. pro Kilo Tier.)

Eine Dosis von 1,0 gr. rief bei einem Hunde von 6000 gr. nach 2 Stunden Schlaf hervor, er reagierte dabei auf Anrufen nicht. Nach 7 Stunden ist er wieder munterer und nach 8 Stunden frisst er, völlig erholt, seine Abendmahlzeit. (= 0,166 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Hund von 7600 gr. verfiel auf 2,0 gr. subkutan, erst nach 5 Stunden in Schlaf, war vorher zwar müde, reagierte aber noch auf Anrufen. Dann hielt der Schlaf 1—2 Stunden an, doch erhob das Tier noch den Kopf, wenn man es störte; später wieder normal, noch etwas faul. (= 0,26 gr. pro Kilo Tier.)

Eine längere Dauer der Einwirkung wurde durch Vergrösserung der Gabe erhalten: Ein Hund von 6300 gr. schlief auf 2,0 gr. nach 6 Stunden, war nach 7 1/2 wieder aufgewacht, doch noch müde; diese Müdigkeit hielt bis 9 Stunden nach der Injektion vor, worauf er wieder in Schlaf verfiel, doch durch Rufen leicht zu erwecken war. (0,31 gr. pro Kilo Tier.)

Eine Verstärkung der Wirkung war auch durch eine Gabe von 4,0 gr. Cloran subkutan nicht zu erreichen; der 7000 gr. schwere Hund war aus dem Schlaf, der nach 30 Minuten begann, durch Anrufen noch zu erwecken. (= 0,57 gr. pro Kilo Tier.)

Auf 7,0 gr. Cloran trat bei einem 7000 gr. schweren Hunde nach 25 Minuten Schlaf ein, aus dem er leicht zu erwecken war, nach 1 Stunde und 25 Minuten gelang es jedoch nur durch starke Reize, wie Händeklatschen, ganz nahes Herangehen, ihn zum Erheben des Kopfes zu bringen. Nach 1 Stunde und 40 Minuten steht das Tier auf, läuft

umher, dehnt sich. Die Bewegungen sind dabei etwas unbeholfen. Den ganzen Tag schläft es weiter, reagiert nur schwer, ermuntert sich langsam, dann aber läuft es umher, um sich bald darauf wieder zum Schlafen hinzulegen. Tags darauf ist es nur schwer zu ermuntern, auch durch Stossen nicht. Wenn es aber erst aufgestanden ist, ist es ganz mobil. Beim Laufen und Stehen taumelt es stark, der Kopf schwankt, es fällt beim Laufen hin, läuft breitbeinig. Beim Fressen schwankt sein Kopf in der Schüssel hin und her, sodass es das Futter herauswirft. Nachmittags lässt es Urin im Liegen. Wenn man den Kopf hält und die Schnauze ins Wasser steckt, säuft es, dabei verschluckt es sich. Aus seinem permanenten Schlafen ist es nicht mehr zu erwecken. 2 Tage später reagiert es auf nichts, der Zustand sieht komatös aus. Das Tier säuft, wenn man ihm dabei in obiger Weise hilft, aufrecht halten kann es den Kopf, doch hindert ihn das starke Schwanken am Trinken. Während des Schlafes wechselt das Tier die Lage des Kopfes; aufstehen jedoch kann es nicht. Dieser Zustand hält bis zum 5. Tage nach der Injektion an, es frisst vom 2. Tage ab nichts mehr, trinkt nur wenig mit Unterstützung. Erst am 5. Tage frisst es wieder. Es ist stark abgemagert. Schläft noch immer. Erst vom 6. Tage wird es munterer, frisst sehr viel, sodass es in ein paar Tagen wieder sein früheres Gewicht erreicht und sich vollständig erholt hat. (= 1,0 gr. pro Kilo Tier.)

Um die Verhältnisse bei längerer Darreichung zu prüfen, erhielt ein Kaninchen von 2500 gr, täglich 0,25 gr. in den Magen.

Kaninchen.

							Gewicht	Harn :	Albumen	Saccharum	
1.	Tag	0,25	gr.	Chloran	in den	Magen.					
2.	»	»	»	»	»	»	2430	»	—	—	
3.	»	»	»	»	»	»	2420	»	—	—	
4.	»	»	»	»	»	»	2450	»	—	—	
5.	»	»	»	»	»	»	2430				
6.	»	»	»	»	»	»	2410				
7.	»	»	»	»	»	»	2410	»	—	Glykuronsäure?	
8.	»	»	»	»	»	»	2380	»	—	»	
9.	»	»	»	»	»	»	2350	»	—	»	
10.	»	»	»	»	»	»	2310	»	—	reduzierende	Substanz
11.	»	»	»	»	»	»	2320	»	—	»	»
12.	»	»	»	»	»	»	2320	»	—	»	»
13.	»	»	»	»	»	»	2300	»	—	»	»
14.	»	»	»	»	»	»	2360	»	—	»	»

Die Aenderungen des Blutdruckes, Pulses, der Atmung, waren folgende: Ein Kaninchen von 1550 gr. wird ans Kymographion gelegt, ein Hg-Manometer schreibt Puls und Blutdruck durch eine Kanüle in der Karotis.

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
11 h. 20′	— 1	20	29	36	+	
11 h. 21′	0	83	29	36	+	Injektion von 0,3 gr. subkutan.
11 h. 25′	4	67	29	36	+	
11 h. 29′	8	55	29	36	+	
11 h. 32′	11	38	25	36	+ schwach	
11 h. 35′	14	35	24	36	»	
11 h. 38′	17	26	26	36	»	
11 h. 43′	22	26	20	36	—	
11 h. 47′	26	32	22	36	—	
11 h. 51′	30	29	22	36	—	
11 h. 53′	32	28	22	36	—	
11 h. 56′	35	32	24	36	—	
12 h. 02′	41	36	24	36	—	
12 h. 08′	47	28	22	36	—	
12 h. 10′	49	37	20	36	—	
12 h. 15′	54	26	22	36	—	
12 h. 16′	55	36	22	36	—	
12 h. 20′	59	33	22	36	—	

Ein Kaninchen von 1850 gr. wird tracheotomiert, die Kanüle mit einer MAREY'schen Trommel verbunden, eine Kanüle in der Karotis mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwimmer Puls und Atmung aufzeichnet, während ein Zeitschreiber die Sekunden markiert.

9 h. 12′	— 28	88	25	56	+	
9 h. 16′	— 24	84	23	56	+	
9 h. 40′	0	90	24	48	+	Injektion subkutan von 0,9 gr. in Gummi.
9 h. 43′	3	88	24	48	+	
9 h. 52′	12	80	24	44	+	
10 h. 00′	20	72	23	40	+	
10 h. 10′	30	66	24	40	+	
10 h. 30′	50	40	21	40	+	
10 h. 40′	1 Std.	51	22	40	+ schwach	
10 h. 50′	10	46	20	36	— Korneal-reflex	Auf Kneifen keine Reaktion.
11 h. 00′	20	50	20	36	—	
11 h. 10′	30	40	20	32	—	
11 h. 30′	40	38	19	30	—	
12 h. 00′	2 Std. 20′	33	20	20	—	

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
1 h. 10′	3 Std. 30′	30	14	34	—	
1 h. 20′	40	46	15	24	—	
2 h. 10′	4 Std. 30′	26	15	24	—	Die Pulse sind sehr klein.
3 h. 27′	5 Std. 47′	24	14	24	—	» » » » »
3 h. 47′	6 Std. 07′	22	14	20	—	» » » » »
4 h. 39′	7 Std. 59′	19	12	16	—	Die Pulse sind so klein, dass der Schwimmer sie nicht mehr anzeigt, sodass man sie am Meniskus ablesen muss.
5 h. 00′	8 Std 20′	14	9,2	12-16	—	
5 h. 30′	50	7	8,8	12	—	
6 h. 30′	9 Std. 50′	3	7,6	10	—	

Plötzlich hebt sich der Blutdruck auf 32 mm. Hg, es setzen grosse Pulse ein; nach 10 Sekunden sinkt der Druck auf 0. Tod.

Die Sektion ergiebt nur Hypostasen in der linken Lunge, sonst nichts.

Um die Wirkung auf Blutdruck, Atmung, Puls, etc. in kleiner Dose vom Magen aus zu studieren, wird ein Kaninchen wie oben ans Kymographion gelegt. Gewicht des Tieres 1850 gr.

Zeit	Minuten nach der Eingabe	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
9 h. 45′	— 55	105	12	40	+	Grosse Vaguspulse.
9 h. 50′	— 50	105	24	36	+	Pulse wie gewöhnlich.
10 h. 40′	0					Da die Einführung der Magensonde nicht gelingt, wird die Oesophagotomie gemacht und 0,18 gr. in den Magen injiziert.
10 h. 49′	9	100	26	48	+	
11 h. 02′	22	102	24	48	+	
11 h. 38′	58	96	23	40	+	
11 h. 55′	1 Std. 15′	94	23	40	+	
12 h. 15′	35	88	23	48	+	
12 h. 32′	52	88	25	44	+	
12 h. 36′	56	93	23	44	+	
12 h. 46′	2 Std. 6′	94	22	48	+	

Es zeigte sich also keine wesentliche Beeinflussung der genannten Körperfunktionen.



Dormiol.

Dormiol ist eine Verbindung von Chloral und Amylenhydrat und zwar nach seinen Erfindern Fuchs und Koch (1) entsprechend der Formel :

```
C≡Cl3          CH3  CH3              C≡Cl3
|                 V                   |     O—H    CH3  CH3
C<=O   +          C—OH     =          C<                 V
  \H              |                   |     H            |
                  CH2                 |______O___________C
                  |                                      |
                  CH3                                    CH2
                                                         |
                                                         CH
```

Chloral	Dimethyl-Aethylkarbinol (Amylenhydrat).	Dimethyl-Aethyl-Karbinol-chloral (Dormiol.)

Diese Substanz stellt eine wasserhelle Flüssigkeit dar, stechend mentholartig riechend und von kühlend brennendem Geschmack, Sie besitzt ein spezifisches Gewicht von 1,24 bei 15°C und ist mit Alkohol, Aether, fetten und aetherischen Oelen in jedem Verhältniss mischbar. Mit Wasser mischt sich das Dormiol nur schwer, d. h. es scheidet sich nach längerer Zeit wieder aus; daher wird das Mittel als Dormiolum solutum 50 % in haltbarer Form in den Handel gebracht.

Klinische Berichte liegen eine ganze Reihe vor, und zwar ist das Urteil über dieses Präparat ein günstiges; die Praktiker halten es für ein brauchbares und ziemlich sicher wirkendes Schlafmittel.

Der Teilungskoëffizient des Dormiol wurde durch Konzentrationsbestimmung der wässrigen Lösung nach dem Schütteln mit dem Zeiss'schen Eintauchrefraktometer ermittelt und ergab den Wert von 0,515 bei Zimmertemperatur.

Kaulquappen reagieren nach 1 Stunde in Konzentrationen von 0,02307 *n*-Lösung nicht mehr auf Kneifen.

50 %-Lösung ruft, in den Konjunktivalsack gebracht, heftige Reizung der Konjunktiva und für kurze Zeit Anästhesie hervor.

Auf eine subkutane Gabe von 0,5 in 50 %-Lösung bei einem 1300 gr. schweren Kaninchen zeigt sich nichts. (= 0,384 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 2250 gr. erhält subkutan 0,14 gr. in starker Verdünnung, nach

(1) Fuchs und Koch : Münch. med. Wochenschr., 1898, N° 37; ferner Baroch : *Experimentelle Untersuchungen über das Dormiol.* Allg. med. Centralzeitung, 1902, Nr 3.

20 Minuten noch 1,25 gr. d. h. 2,5 c.c. der 50 %-Lösung. 20 Minuten nach der zweiten Injektion fällt es auf die Seite. Der Kornealreflex ist prompt. Nach 1 Stunde 50 Minuten ist der Kornealreflex erloschen, das Tier atmet ruhig auf der Seite liegend. Am anderen Tage erholt es sich, zeigt aber noch grosse Müdigkeit. (= 0,6177 gr, pro Kilo Tier.)

Bei einem Kaninchen von 900 gr. begannen die Erscheinungen nach subkutaner Injektion von 0,5 gr. in 50 %-Lösung nach 40 Minuten.

Das Tier kann sich nur schwer aus der Seitenlage aufrichten. Nach 1 1/2 Stunde ist der Kornealreflex erhalten, das Tier liegt ruhig auf der Seite. Nach 2 1/2 Stunden frisst es liegend. Nach 4 Stunden ist der Kornealreflex erloschen, Am nächsten Tage Tod. Die Sektion ergiebt nichts. (= 0,555 gr. pro Kilo Tier.) Trotz der etwas kleineren Dosis erlag dieses Tier der Narkose. Daran kann die Teilung der Gabe beim vorigen Kaninchen nicht schuld sein, denn durch die zweite Injektion erhielt es 0,555 gr. pro Kilo Tier wie das letztere Tier. Jedenfalls liegt der Grund in der geringeren Grösse und darum stärkeren Abkühlung des zweiten Kaninchens, vielleicht sind andere Unterschiede, wie verschiedener Fettreichtum, etc. das Ausschlaggebende.

Ein etwas grösseres Kaninchen, 1200 gr., zeigte nach 0,625 gr., in 50 %-Lösung subkutan injiziert, nach 27 Minuten Schwanken des Körpers, nach 40 Minuten liegt es auf der Seite, nach 1 Stunde 8 Minuten ist der Kornealreflex erloschen; nach 2 Stunden ist er wieder vorhanden, und nach 4 Stunden hat sich das Tier wieder aufgesetzt, es fällt zwar noch hin und gleitet aus, erträgt aber die Seitenlage nicht mehr. Tags darauf erholt. (= 9,52 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Hund von 7000 gr. wird bald nach subkutaner Injektion von 2,5 gr., als 50 %-Lösung gegeben, müde. Nach 1 1/2 Stunde bleibt er, wenn man ihn anruft, liegen, endlich kommt er, doch fällt er dabei auf die Seite. Derselbe Zustand besteht noch nach 3 1/2 Stunden. Nach 7—8 Stunden hat sich das Tier völlig erholt. (=0,359 gr. pro Kilo Tier.)

4,8 gr. = 9,6 c.c. der 50 %-Lösung subkutan versetzen einen 7600 gr. schweren Hund schon nach 1/2 Stunde in Schlaf, er erwacht nur auf energisches Händeklatschen. Das sonst muntere Tier schwänzelt kaum. Auch erhebt es sich nicht. Nach 2 1/2 Stunden ist tiefe Narkose eingetreten, es reagiert auf keinen Reiz, doch macht es Spontanbewegungen. Nach 7 Stunden erhebt es den Kopf wieder, doch ist es noch sehr müde. Am anderen Tage hat es sich vollständig erholt. (= 0,631 gr. pro Kilo Tier.)

Das Verhalten des Pulses, des Blutdruckes, der Atmung wurde am Kaninchen geprüft, das am Kymographion lag; eine Kanüle in der Karotis mit einem Quecksilbermanometer verbunden, Trachealkanüle mit Marey'scher Trommel, Zeitschreiber. Gewicht des Tieres 2800 gr.

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	BEMERKUNGEN
3 h. 50'	— 12	90	19	32	+	
3 h. 52'	— 10	90	19	32	+	
4 h. 02'	0	94	19	42	+	Subkutane Injektion von 2,5 c.c. Dormiolum solutum (1 : 1).
4 h. 15'	13	94	21	48	+	
4 h. 30'	28	94	20	48	+	
4 h. 45'	43	94	21	52	+	
5 h. 00'	58	92	22	58	+	
5 h. 15'	1 Std. 13'	94	25	60	+	
5 h. 30'	28	92	22	65	+	
5 h. 45'	43	90	25	72	+	Subkutane Injektion von 3,0 c.c. Dormiolum solutum (1 : 1).
5 h. 49'	47 (4)	89	22	60	+	
6 h. 00'	58 (15)	80	22	58	+	
6 h. 15'	2 Std. 13' (30)	70	22	55	—	Unruhe; Pulse stets paarweise gruppiert.
6 h. 30'	28 (45)	64	21	62	—	
7 h. 00'	58 (1 Std. 15')	62	21	50	—	
7 h. 06'	3 Std. 4' (1 Std. 21')	54	20	50	—	Unruhe.
7 h. 15'	13 (1 Std. 30')	58	19	58	—	Pulse klein.
7 h. 30'	28 (1 Std. 45')	51	19	54	—	

Isopral.

Isopral(1), der Trichlorisopropylalkohol $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CCl_3}>CHOH$ ist ein krystallinischer Körper, der bei 49° schmilzt. Er ist in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich. Der Teilungskoëffizient beträgt 9,59. Den Schwellenwert an Froschlarven ermittelte ich zu 0,00140. Eine 0,6 %-Lösung, ins Auge eines Kaninchens gebracht, ruft Anaesthesie für kurze Zeit hervor, daneben machen sich Reizerscheinungen geltend. Das Isopral macht nach IMPENS ein Sinken des Blutdruckes, das nach kleinen Gaben unbedeutend, aber nach grösseren beträchtlich ist; die Atmung wird verlangsamt wie im natürlichen Schlafe. Die Pulsfrequenz nimmt nicht regelmässig ab. Nach 0,1 gr. pro Kilo Kaninchen tritt leichter Schlaf auf, nach 0,2 gr. pro Kilo fester Schlaf mit Erlöschen des Kornealreflexes. Die Dosis letalis beträgt 0,9 gr. pro Kilo Tier. Hunde schlafen auf 0,093 gr. pro Kilo Tier.

(1) IMPENS : *Pharmakologisches über ein neues Schlafmittel, das Isopral*. Therap. Monatsh. 1903, Heft. 9 und 10.

Buthylchloral.

Eine weisse krystallinische Substanz, von ziemlich scharfem Geruche, in Wasser sehr schwer löslich; chemisch stellt sie α-, β-Trichlorbutylaldehyd dar. also : $CH_3-CHCl-CCl_2-CH(OH)_2$.

Der Teilungskoëffizient beträgt 2,25 bei Zimmertemperatur und wurde durch Chlorbestimmung festgestellt.

Kaulquappen verlieren nach 1 Stunde bei Zimmertemperatur in einer 0,002 Normal-Lösung die Reaktionsfähigkeit

In Substanz ins Auge gepulvert ruft es eine Anästhesie von mehreren Stunden hervor.

Subkutan in Lösung einem Kaninchen von 2400 gr., in einer Dosis von 0,194 gr. beigebracht, macht es keine Erscheinungen.

Ein 1650 gr. schweres Kaninchen schreit bald nach gleicher Gabe, doch zeigt es nichts Abnormes.

Ein Tier von 1200 g.. kann nach derselben Dosis subkutan die Hinterbeine nach 10 Minuten nur schwer dirigieren, taumelt nach 20 Minuten stark. Weitere Erscheinungen treten nicht auf, es erholt sich vollkommen. (= 0,171 gr. pro Kilo Tier.)

In Lösung erhalten vier Kaninchen von 1300 gr. subkutan 0,291, 0,388, 0,388 gr. ohne Symptome einer Vergiftung zu zeigen.

Ein ebenso schweres Kaninchen erhält 0,485 gr. in Lösung subkutan und liegt nach 20 Minuten auf der Seite, macht dabei vergebliche Versuche sich aufzurichten. Nach 30 Minuten liegt es schlaff auf der Seite, Kornealreflex vorhanden. Nach 1 Stunde 45 Minuten versucht es wieder, sich aufzusetzen. Später erholt. (=0,373 gr. pro Kilo Tier.)

Auf eine etwas grössere Dosis der 1,74 %-Lösung, nämlich 0,582 gr. Butylchloral zeigt ein Kaninchen von 1300 gr. nichts. (= 0,447 gr. pro Kilo Tier.) Dies liegt offenbar an den verschiedenen Resorptionsbedingungen, die ein solches Quantum Flüssigkeit (wegen der Schwerlöslichkeit des Präparates) im Organismus bei subkutaner Injektion vorfindet.

Die folgenden Dosen werden daher in Gummischleim verrührt subkutan gegeben.

Ein Kaninchen von 1500 gr. liegt nach 0,8 gr., nach 38 Minuten auf der Seite, kann den Kopf noch erheben, nach einer Stunde hat es sich erholt. (= 0,5333 gr. pro Kilo Tier.)

Auf 1 gr. fällt ein Kaninchen, 1650 gr. schwer, nach 18 Minuten auf die Seite, nach 1 Stunde liegt es schlaff da, der Kornealreflex ist erhalten. Nach 2 Stunden hat es sich aufgesetzt, fällt aber beim Laufen noch auf die Seite. (= 0,6060 gr. pro Kilo Tier.)

Eine grössere Dosis von 1,0 gr, bei einem Kaninchen von 1450 gr. lässt weniger ausgeprägte Erscheinungen auftreten. Nach 30 Minuten fällt das Tier beim Laufen hin. (= 0,69 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 2550 gr. erhält 5,0 gr. in Gummischleim subkutan. Nach 14 Minuten taumelt es stark, nach 45 Minuten liegt es auf der Seite, dabei bleibt der



Kornealreflex erhalten. Am nächsten Tage versucht es sich aufzurichten, aber dies gelingt ihm noch nicht. Am 2. Tage darauf setzt es sich wieder auf. (= 2,0 gr. pro Kilo Tier.) Am 2. Tage gestorben. Sepsis.

Es lässt sich also eine intensive Wirkung nicht erzielen, dagegen durch Steigerung der Dosis eine Verlängerung erreichen.

Dasselbe zeigt sich am Hund: Auf 0,5 gr. in Gummischleim zeigt ein Hund von 6300 gr. nach 1 Stunde Schläfrigkeit, doch ist er bald darauf wieder munter. (= 0,079 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Hund von 7000 gr. zeigte auf subkutane Darreichnng von 2 gr. in Gummischleim nichts (= 0,285 gr. pro Kilo Tier.)

Ein Kaninchen von 2700 gr. wurde ans Kymographion gelegt und der Blutdruck und Puls durch den Schwimmer eines Quecksilbermanometers aufgezeichnet, das mit einer Karotis-Kanüle in Verbindung stand, die Atmung markierte eine Marey'sche Trommel in Verbindung mit einer Trachealkanüle.

Zeit	Minuten nach der Injektion	Blutdruck in mm. Hg.	Puls in 1/10 Minute	Atmung	Reflexe	Bemerkungen
9 h. 32'	— 15	80	22	150	+	
9 h. 42'	— 5	92	23	80	+	
9 h. 47'	0	77	25	115	+	Subkutane Injektion von 5,0 gr. in Gummischleim.
9 h. 56'	9	78	23	65	+	
10 h. 25'	38	72	25	55	+	
10 h. 45'	58	66	25	60	+	
11 h. 00'	1 Std. 13'	66	25	50	+	
11 h. 50'	2 Std. 3'	43	21	68	+	
12 h. 20'	33	40	22	75	+	
12 h. 25'	38	40	22	70	+	
12 h. 32'	45	44	21	66	+	
12 h. 52'	3 Std. 5'	38	22	60	+	
1 h. 10'	23	44	24	50	+	
1 h. 12'	25	44	24	65	+	

Vergleichen wir nun die Wirkungen der verschiedenen Stoffe, so zeigen sie bei einer gewissen Gleichartigkeit der Wirkungsweise doch grosse Unterschiede, Unterschiede hinsichtlich der Intensität der Einwirkung, der Dauer und der Grösse des Gabengebietes, in dem sie ihre Wirkung entfalten, von gerade auftretenden Erscheinungen bis zur tötlichen Giftwirkung.

Die *hypnotische Wirkung* sehen wir bei Chloralhydrat erst ziemlich spät

einsetzen, dann aber bald in *Narkose* übergehen, d. h. dem erweckbaren Schlaf ist das Erlöschen der Reflexe gefolgt. Als Zeichen der eingetretenen Narkose gilt das Fehlen des Kornealreflexes. Diese Verstärkung der Wirkung vom Schlaf zur Narkose sehen wir nun durchaus nicht bei allen Stoffen. So tritt nach *Azetonchloroform* schon nach geringer Gabe Schlaf ein, aber durch Vergrösserung der Dosen lässt sich eine Narkose nicht erreichen, die Wirkung wird nur verlängert, auch am folgenden Tage liegt das Kaninchen noch auf der Seite, aber der Kornealreflex ist die ganze Zeit hindurch erhalten geblieben. Beim *Cloran* ist, wohl auch wegen seiner schweren Löslichkeit und der dadurch bedingten langsamen Resorption, auch bei steigender Dosis nur reine Hypnose zu sehen, Schlafbedürfnis und Müdigkeit stellen sich ein, ohne dass es zur Narkose kommt, diese ist erst durch das Vielfache der hypnotischen Gabe zu erreichen. Dieses Verhältnis, das sich schon am Kaninchen zeigt, tritt am Hunde noch deutlicher hervor Durch Steigerung der Gabengrösse auf das 10 fache der eben wirksamen Dosis tritt ein langdauernder Schlaf von grosser Tiefe ein, das Tier ist erst durch langdauernde Reize zu erwecken, dann aber zeigt es sich verhältnismässig normal, es läuft herum u. s. w. Man sieht eine eigentliche Narkose auch später nicht einsetzen. Ist der Hund einmal erwacht, zeigt sich zwar noch eine ausgesprochene Müdigkeit, aber zum Erlöschen der Reflexe kommt es nicht. Ebenso sehen wir beim *Dormiol* den Schlaf verhältnismässig rasch einsetzen, aber erst bei sehr viel grösseren Gaben tritt Narkose ein. Auch beim *Isopral* waltet, wenigstens bei Hunden, die hypnotische Wirkung vor, während beim Kaninchen auch mit dem festen Schlaf zugleich Anaesthesie einsetzt. Mit *Butylchloral* ist eine Narkose überhaupt nicht zu erreichen, trotzdem schon sehr kleine Gaben Müdigkeit hervorrufen.

Der *Blutdruck* wird durch alle diese Mittel herabgesetzt; ein Vergleich ist deshalb schwer, weil eben der Eintritt eines bestimmten Symptoms, z. B. das Fehlen des Kornealreflexes wohl ein Mass für die Tiefe der Narkose ist, aber diese Tiefe kann einmal bei grossen Dosen oder schneller Einbringung in den Körper bei einem anderen Stand des Blutdruckes erreicht werden als nach kleinen Dosen; dieser Unterschied in der Intensität der Einwirkung auf verschiedene Organe, Zentren u. s. w. zeigt sich ja schon als häufige Erfahrung bei vielen unserer Arzneimitteln; je nachdem grosse Gaben auf einmal oder fortgesetzt kleine Dosen zur Wirkung gelangen, tritt die eine oder die andere Wirkung des Stoffes in den Vordergrund. Wieviel mehr erst, wenn Mittel zum Vergleich gelangen, deren physikalisches Verhalten eine ganz verschiedene Resorption bedingt.

Bei einigen dieser Substanzen fällt nun noch das Kriterium des fehlenden Kornealreflexes, resp. der Zeitpunkt des Schwindens fort, sodass man eben die Zahlenwerte nicht in Beziehung setzen kann.

Eine gleichmässige Erniedrigung der *Atemfrequenz* hat sich bei allen diesen Stoffen als zweite allgemeine Beeinflussung der Körperfunktionen gezeigt, ebenso allgemein wie die Blutdrucksenkung, aber bei weitem geringerer Art.

Ebenso ist die Herabsetzung der *Pulsfrequenz* bei allen diesen Körpern konstant, aber an sich recht unbedeutend.

Die *lokal- anaesthesierende Wirkung* macht sich bei Chloralhydrat erst in stärkeren Konzentrationen geltend, während gleichzeitig starke Reizung des Gewebes auftritt. Das *Azetonchloroform* ruft, in Substanz ins Kaninchenauge gepulvert, eine Anaesthesie von 1 Stunde hervor, ein *n*/10-Lösung ist ohne Erfolg, während die 2 %-Lösung noch wirksam ist. Stärkere örtliche *Reizung* dagegen sehen wir wieder nach *Cloran* in Substanz, die mit Anaesthesie vergesellschaftet ist. Das Gleiche zeigt sich nach *Dormiol* in 50 %-Lösung, während Isopral in 0,6 %-Lösung Anaesthesie und Reizung der Konjunctiva hervorruft. Das *Butylchoral* macht, in Substanz ins Auge gebracht, eine Anaesthesie von mehreren Stunden.

Um eine Uebersicht über die einzelnen Zahlen zu ermöglichen, habe ich dieselben in eine Tabelle geordnet. Als Dosis efficans ist dabei die Gabe angegeben, welche grade Erscheinungen am Kaninchen hervorrief. Als Zeichen der eingetretenen Narkose diente das Fehlen des Kornealreflexes.

Substanz	Chloralhydrat	Azeton-chloroform	Chloran	Dormiol	Isopral (1)	Butylchloral
Mol.-Gew.	164	176	322	234	162	134
Teilungs-koeffizient	0,22	14.78	1,07	0.515	9,59	2,25
Schwellenwert	0,0333	0,000909	0,00125	0,02307	0,00140	0,002
Dos. eff. Kaninchen	> 0,33	0,21	0,081-0 12	0.4-0,5	0,2	0,171-2,0 (!)
Dos. let. Kaninchen	0,55	0,325	0,3	zirka 1,0	0,9	—
Dos. eff. Hund	0,07 (?)	0,305	0,116-0,166	0,359	0,093	0,079 (?)
Narkose Kaninchen	< 0,55	—	0,2	0,6177	0,5	—
Narkose Hund		—	1,0 (?)	0,631	0,25	—

Ausser den Zahlen für die Teilungskoëffizienten und die Schwellen-

(1) Nach Impens l. c.

werte, welch' letztere in Bruchteilen der Normallösung angegeben sind, beziehen sich alle Dosen auf gr. pro Kilo Körpergewicht. In einem Vergleich aber können diese gr.-Dosen deshalb nicht dienen, weil die Stoffe ja in der Gewichtseinheit nicht gleich viel chemische Individuen aufweisen. Das tritt besonders bei den Additionsprodukten hervor. Nur beim Vergleich der Schwellenwerte können wir Schlüsse ziehen, da diese in Normallösungen ausgedrückt sind. Immerhin wird die Frage offen bleiben, ob der zusammengesetzte Körper als solcher wirkt oder durch Zerfall in seine Teile. Eine Rechnung wird dabei nicht zum Ziele führen, da man ja nicht wissen kann, zu wieviel Prozent dieser Zerfall, wenn überhaupt, stattfindet und dann der wirksame Körper eine geringere Affinität zu dem Orte der Wirksamkeit haben kann als der schwach wirkende Bestandteil, daher seine Wirkung abgeschwächt wird. Findet aber kein Zerfall statt, so weiss man noch weniger die Wirkung im voraus zu bestimmen, da gerade die « haptophore » Gruppe bei der Kombination besetzt sein kann und dann natürlich die Wirkung geradeso ausbleibt, als sei die « toxophore » Gruppe mit Beschlag belegt. Um aber die Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe mit einander vergleichen zu können, muss man die gr.-Dosen pro Kilogramm Tier auf c.c. der Normallösung des jeweiligen Stoffes umrechnen oder in sonst einer Weise auf das Molekulargewicht beziehen; wir erhalten dann folgende Dosen :

c.c. *n*-Lösung	Chloralhydrat	Azeton-chloroform	Chloran	Dormiol	Isopral	Butylchloral
Dos. eff. Kaninchen	2,17	[1,21]	0,37	2,22	1,23	[0,88]
Narkose Kaninchen	3,05	[1,70]	0,62	2,37	3,08	—
Dosenbreite zwischen beiden	1,40	[1,40]	1,67	1,06	2,43	—

Vergleichen wir nun die Teilungskoëffizienten mit den Schwellenwerten, so zeigt sich nicht umgekehrte Proportionalität, wie sich vielleicht von vornherein erwarten liess; dies liegt einerseits an der chemischen Verschiedenheit von Hirnfett und Olivenöl, mit welchem wir uns ja nur ein annäherndes Bild von der Löslichkeit in den Cholesterinfetten machen wollen. Aber im allgemeinen sehen wir beim Vergleich dieser beiden Werte, dass ein hoher Teilungskoëffizient einem niedrigen Schwellenwert entspricht. Andererseits kommen hier wohl noch Verhältnisse in Betracht, wie sie aus der Arbeit von Impens hervorgehen; wir sehen daraus, wie verschieden bei verschiedenen Tieren sich die Gabenbreite zeigt, analog



den Toxizitätsquotienten. Die « individuellen » Unterschiede der einzelnen Tiere sind gewissermassen bei verschiedenen Tierspecies vergrössert. Während beim Kaninchen z. B. für das Cloran der Quotient narkotische Dosis durch schlafmachende 1,67 und tötliche durch narkotische 1,36 starb ein Hund trotz Injektion des 10 fachen der Dosis efficans nicht.

Diese Verhältnisse sind aber für die praktische Anwendung sehr wichtig. Das Isopral hat einen weiten Spielraum seiner Gabengrösse im Tierversuch gezeigt und es scheint eine prompte Wirkung bei geringer Gefährlichkeit auch beim Menschen zu besitzen. Das Dormiol kann im Tierversuch nicht in so verschiedenen Dosen gereicht werden, ohne dass die Grenze der Ungefährlichkeit überschritten wird, und doch hat es sich nach Angabe der Kliniker bewährt; freilich lassen sich ja die Dosen bei diesen wasserlöslichen Präparaten genauer bestimmen, als beim unlöslichen Cloran, das zwar etwas grössere Gabenbreite aufweist, aber die des Isopral nicht erreicht. Aber ebenso wie sich die Dosierung bei unlöslichen Präparaten nicht genau bestimmen lässt, bewirkt der langsame Abbau dieser Stoffe nicht plötzlich einsetzende bedrohliche Erscheinungen, die Wirkung grösserer Dosen zeigt sich mehr als Verlängerung der Einwirkung wie als Verstärkung. Und in diesem Unterschiede ist auch eine Indikation für die Anwendung derartiger Stoffe gegeben. Will man schnell Schlaf erzeugen, so wird man, um im einzelnen Falle diesen herbeizuführen, ein leicht lösliches, prompt wirkendes Schlafmittel geben; handelt es sich aber darum, bei essentieller Schlaflosigkeit dem Patienten wieder das Gefühl schlafen zu können, zu verschaffen, so wird man das langsam einsetzende Gefühl der Müdigkeit erstreben, das allmählich in Schlaf übergeht. Hier ist die Kategorie der schwer löslichen Mittel am Platze. Auf diesen Unterschied machte Homburger (1) aufmerksam, und er fügte hinzu, dass auch die Art der Schlafstörung für die Wahl des Mittels ausschlaggebend ist, z. B. ein promptes bei schlechtem Einschlafenkönnen, ein spät wirkendes bei zu frühem Erwachen. Als Vertreter der ersten Kategorie können wir das Isopral hinstellen, als Vertreter der zweiten vielleicht das, am Menschen noch nicht geprüfte, Cloran. Es entspricht den Anforderungen an ein Mittel der zweiten Art, und nach den Tierversuchen lässt sich erwarten, dass es auch am Menschen in dieser Richtung wirksam sei. Herr Dr Bahrmann hatte die Liebenswürdigkeit mit Erlaubnis des Herrn Geheimrat Professor Binswanger in der hiesigen psychiatrischen Klinik

(1) Homburger : *Ueber Bedingungen und Grenzen der Wirksamkeit schwerlöslicher Hypnotika etc*, Therapie der Gegenwart, Juli 1904.

die Art der Schlafwirkung des Clorans zu beobachten. Es zeigte sich in Uebereinstimmung mit dem Tierversuch seine schlafmachende Wirkung über lange Zeit ausgedehnt, die meisten Patienten waren am nächsten Morgen noch müde. Die nähere Indikationsstellung dürfte Sache der Kliniker sein.

Zum Schluss erlaube ich mir, meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Kionka, für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für die Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Jena, Oktober 1904.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

33. Quelques considérations sur la tuberculose expérimentale (1)

PAR

J. F. HEYMANS.

Croyant me trouver dans certaines conditions favorables pour aborder avec fruit l'étude expérimentale de la tuberculose, j'ai, depuis sept ans, consacré à ces recherches le meilleur de mon temps. Comme je dispose déjà d'un nombre considérable d'expériences, instituées principalement en vue de saisir le mécanisme de la guérison de cette maladie, je pense pouvoir exprimer une opinion ferme sur diverses questions d'ordre général, qui, sans être absolument neuves, sont pourtant loin d'être envisagées de même par tout le monde. Qu'on veuille bien me permettre de ne faire ici ni historique, ni exposé détaillé de mes protocoles, ni discussion des données contradictoires, car je voudrais simplement formuler quelques-unes des conclusions qui se dégagent de l'ensemble de mes expériences. Celles-ci ont porté sur plus de 1000 lapins, sur 5—600 cobayes, sur quelques dizaines de chiens et sur une centaine de sujets bovins. Toutefois, sauf mention spéciale, mes conclusions s'appuient uniquement sur les résultats des expériences faites sur le lapin.

Nous avons inoculé cet animal en tout avec une dizaine de souches différentes de tuberculose humaine (cultures isolées ou inoculations directes et passages successifs). Une première question fondamentale est la suivante :

(1) Communication faite à l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 25 juin 1904.



Peut-on, en inoculant une même dose d'une même culture, déterminer chez le lapin un état tuberculeux évoluant d'après le même type? A de nombreux lots de lapins (5 à 20 sujets), d'ordinaire aussi semblables que possible, nous avons injecté à la suite la même dose de bacilles, et toujours nous avons constaté que d'aucuns succombaient déjà après quatre à huit semaines, d'autres après quatre à huit mois, quelques-uns vivaient encore après un an et demi à deux ans. Quand on répartit dans une même série de ballons de 1 litre un même bouillon glycériné et qu'on ensemence ensuite tous ces ballons avec une même culture, le développement se fera néanmoins d'une manière inégale, à moins d'avoir porté soigneusement à la surface du liquide une même grosse pellicule de bacilles très accoutumés. Dans une partie des ballons, une couche épaisse et verruqueuse, remontant à 2-3 centimètres le long de la paroi du ballon, existera déjà après quatre, six à huit semaines, tandis que d'autres ballons, ne portant à la surface après inoculation qu'une petite particule de bacilles, ne présenteront après ce laps de temps qu'un placard épais et bosselé de 2—3 centimètres. En moyenne, comme Roux le premier, je crois, l'a déjà fait remarquer, les animaux inoculés avec diverses cultures de même âge, d'une même génération, succombent d'autant plus lentement que la culture s'est développée plus rapidement, et inversement. Enfin, je rappelle le fait généralement admis qu'une même dose de bacilles de souches différentes ne détermine guère une tuberculose de même allure. Toutes choses égales d'ailleurs, les animaux soumis à une ration fixe, mais amplement suffisante pour un animal non tuberculeux, meurent plus vite que ceux n'étant jamais sans nourriture(1). Le terrain physiologique exerce une certaine influence, mais l'évolution si différente de la tuberculose à la suite de l'injection d'une même dose chez des animaux à tous points de vue semblables, dépend principalement, croyons-nous, de la localisation accidentelle des tubercules; il en est de même des effets pathologiques que détermine une balle pénétrant profondément dans l'organisme.

L'injection de doses très massives exceptée, et encore, il n'est donc pas possible de se créer des lots successifs de lapins tuberculeux identiques, ni même de conférer, avec une unique culture à un seul lot de lapins, une tuberculose évoluant uniformément d'après le type aigu, subaigu ou chronique. Et pourtant, c'est-ce qu'il faudrait pour pouvoir étudier l'action modificatrice d'un traitement quelconque.

---

(1) Voyez L. Van den Bulcke : Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1903, vol. XI, p. 142.



Les cobayes, inoculés en lots en même temps que des lapins par le même bacille, mais avec la moitié de la dose, meurent après quatre à huit semaines et parfois plus; la tuberculose évolue donc beaucoup plus rapidement chez eux, mais la durée de survie est également assez variable et non proportionnelle à la dose de bacilles injectée.

Les sujets bovins inoculés avec la même dose de bacilles bovins ne présentent pas non plus à l'abatage les mêmes lésions tuberculeuses.

Nous avons inoculé la plupart de nos lapins par injection dans la veine marginale de l'oreille, toujours à l'aide d'une seringue de 10 ou 20 centimètres cubes remplie d'une même émulsion tuberculeuse uniforme, dont $^1/_2$ ou 1 centimètre cube était injecté successivement à main levée à chaque animal. Cette injection intraveineuse, convenablement faite, ne provoque jamais de tuberculose à l'endroit d'injection. Chez les animaux qu'on sacrifie après quinze jours à deux mois, on ne constate, à de rares exceptions près, qu'une tuberculose miliaire du parenchyme pulmonaire, et à l'autopsie des animaux morts ou tués endéans les quatre à six mois, on ne trouve non plus, dans la majorité des cas, qu'une tuberculose pulmonaire plus ou moins avancée. Après injection intraveineuse auriculaire d'une émulsion de bacilles tuberculeux (culture pure ou organe bacillifère broyé), il n'apparaît donc d'abord qu'une tuberculose pulmonaire, et nous devons admettre en général que tous les bacilles qui tuberculisent sont arrêtés au niveau de ce premier réseau capillaire qu'ils rencontrent.

Cette tuberculose pulmonaire peut progresser, se généraliser et déterminer la mort; inutile d'insister sur cette évolution tant de fois décrite. Mais cette tuberculose peut aussi s'arrêter, rétrograder et disparaître; tout en n'étant pas encore complètement fixé sur les diverses phases de cette guérison, nous pouvons du moins en décrire les grandes lignes. Après inoculation intraveineuse, tout le parenchyme pulmonaire est bientôt parsemé uniformément d'un pointillé rouge, puis de tubercules gris, dont les uns rétrogradent très tôt, dont les autres se développent entretemps, deviennent blancs et forment ultérieurement des abcès plus ou moins volumineux. Même les abcès tuberculeux, de 1—2 centimètres de diamètre, peuvent encore se guérir par résorption du pus et par organisation scléreuse du foyer nécrosé. Les tubercules et aussi les petits abcès tuberculeux ont disparu après quelques mois sans laisser aucune trace. Par contre, autour des grands foyers tuberculeux en régression se forme une zone pulmonaire emphysémateuse qui peut seule persister après disparition complète du processus tuberculeux; d'autres fois, la formation sclérogène se rétracte et difforme le poumon; on constate alors à l'autopsie toutes

sortes de formes cicatricielles rappelant celles du foyer tuberculeux préexistant. Les figures 1 à 7 reproduisent quelques types de ces lésions pulmonaires.

Chez les lapins, dont le poids augmente et qu'on tue quatre à six mois après l'inoculation, on constate d'ordinaire que les lésions tuberculeuses ne sont plus réparties uniformément dans le poumon, mais qu'elles sont surtout manifestes dans les parties excentriques au hile, aux bords supérieur et inférieur, à la base, mais le plus souvent au sommet; bref, c'est à la surface et aux bords des poumons que la tuberculose se développe le plus et disparaît en dernier lieu; en même temps que le travail de résorption et de sclérose, il y a une sorte de travail d'élimination périphérique. Alors que tout le reste du parenchyme pulmonaire est redevenu normal, on trouve des résidus purulents, des scléroses au sommet et au bord pulmonaires. Les poumons des lapins qui ont survécu à l'injection intraveineuse pendant un à deux ans peuvent, à l'autopsie, ne plus se distinguer d'un poumon normal, alors qu'ils ont été atteints à la suite de l'injection intraveineuse d'une tuberculose miliaire généralisée.

Mais de ce que la tuberculose pulmonaire rétrogarde et guérit, il ne résulte pas nécessairement, loin de là, que l'animal échappe à la mort par tuberculose. Par suite de conditions expérimentales spéciales dans lesquelles je me suis placé, j'ai eu l'occasion d'observer très souvent que pendant la régression de la tuberculose pulmonaire, il apparaît une tuberculose localisée mais progressive dans un autre organe, voisin ou éloigné.

Considérons par exemple un tubercule situé superficiellement dans le poumon qui se résorbe et s'élimine peu à peu, qui arrive ainsi dans la plèvre pulmonaire qu'il soulève : en face de lui, sur la plèvre costale, peut naître alors un tubercule qui grandit pendant que le processus tuberculeux pulmonaire disparait. En un mot, la tuberculose pulmonaire, en s'éliminant par la superficie pulmonaire pendant sa guérison, peut inoculer par contact la tuberculose à la plèvre costale et pulmonaire; la tuberculose pleurale peut ainsi exister après guérison de la tuberculose du parenchyme pulmonaire. D'après nos observations, déjà assez nombreuses, c'est là également l'origine habituelle de la tuberculose pleurale, si fréquente, chez le bœuf.

D'autres fois, six mois à deux ans après l'injection intraveineuse, un lapin, dont le poids avait augmenté et qui jusque-là était très élevé, dépérit peu à peu et de plus en plus; on peut constater alors, soit du vivant déjà, une tuberculose articulaire, testiculaire ou iridienne, soit à l'autopsie, une tuberculose du rein (que l'albuminurie préexistante permettait de soup-

çonner), du foie, des organes génitaux internes, de la rate, de la capsule surrénale, etc.

Bref, chez les animaux dont la tuberculose pulmonaire est guérie ou en voie de guérison peut exister ou apparaître l'une ou l'autre forme de tuberculose extrapulmonaire, périphérique, dont l'abcès tuberculeux périarticulaire a été observé le plus fréquemment chez nos animaux.

C'est là une véritable tuberculose par métastase et d'origine hématogène : les bacilles du tubercule pulmonaire en guérison ont pénétré de nouveau dans les vaisseaux capillaires et de là, entraînés par le sang artériel à travers le cœur gauche, ont été lancés dans la grande circulation, s'arrêtant de nouveau, au hasard de la distribution sanguine, au niveau d'un réseau capillaire de la grande circulation. Une telle métastase se produisant pendant la période de régression, donc pendant le stade d'une certaine immunité antituberculeuse, il en résulte les multiples formes de tuberculose torpide, externe ou interne.

Chez une dizaine de lapins inoculés par voie intraveineuse, nous avons vu apparaître une tuberculose miliaire de l'iris, non pas quelques jours ou semaines après l'injection, mais des mois, jusqu'à un an et demi après l'inoculation, ce qui prouve péremptoirement que cette tuberculose iridienne, comme aussi celle des autres organes périphériques, n'est pas primaire, mais secondaire, métastatique; cette tuberculose iridienne peut guérir à son tour.

Après inoculation intrapéritonéale qui fut faite, d'ordinaire en même temps que l'injection intraveineuse, à un second lot de lapins comme aussi à un lot de cobayes, il se déclare d'abord chez le lapin une tuberculose de la séreuse péritonéale, spécialement de la partie épiploïque, ensuite du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques abdominaux. Cette tuberculose péritonéale, tout comme la tuberculose pulmonaire, peut certainement rétrograder et devenir en quelque sorte latente. Un à deux ans après l'inoculation intrapéritonéale, nous avons encore trouvé dans l'épiploon du lapin, alors que tous les cobayes étaient morts depuis très longtemps par tuberculose généralisée, des points grisâtres, à peine visibles, dont on soupçonnerait à peine la nature si l'on n'était pas prévenu, mais qui étaient de véritables tubercules encapsulés, dont le contenu nécrosé était littérale ment farci de bacilles encore parfaitement virulents pour le cobaye.

Mais lors même que la tuberculose intra-abdominale rétrograde, il peut apparaître une tuberculose pulmonaire consécutive; celle-ci peut devenir mortelle, mais aussi, à son tour, comme la tuberculose pulmonaire primitive, rétrograder et en même temps être suivie d'une tuberculose d'organe

périphérique. De sorte que chez un lapin inoculé par voie intrapéritonéale et mourant après de nombreux mois, apparemment au moins par une sorte de tumeur blanche, on trouve à l'autopsie des viscères abdominaux avec quelques traces de tuberculose seulement, un poumon plus ou moins parfaitement cicatrisé, et cela à côté d'un ou plusieurs abcès périarticulaires volumineux, à pus crémeux et bacillifère.

Des lapins inoculés par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, après avoir pendant des mois jusqu'à deux ans et plus présenté un état très florissant et un embonpoint très considérable, peuvent se cachectiser peu à peu et présenter, à la mort, à peine des lésions tuberculeuses, mais par contre un foie très volumineux et à coloration anormale, une rate parfois énorme, le gros rein blanc, bref l'intoxication tuberculeuse chronique déjà décrite par Grancher. De même, le lapin atteint de tuberculose métastatique dans les organes périphériques meurt généralement dans la cachexie.

Enfin de rares lapins, qui ont été dûment tuberculeux, peuvent vivre ensuite en parfaite santé, mais — est-ce la vie de laboratoire? — moins longtemps que les lapins n'ayant pas été tuberculeux; ils meurent souvent par une maladie intercurrente que provisoirement nous ne pouvons qualifier de tuberculeuse. En résumé, chez le lapin, la tuberculose inoculée en un endroit peut évidemment se généraliser rapidement et déterminer la mort à bref délai. Mais elle peut aussi disparaître à l'endroit de sa première localisation, apparaître directement ou indirectement (par la voie lymphatique) dans un organe dont le réseau capillaire est en aval de celui du premier; guérir encore en ce deuxième organe et aller s'implanter dans un troisième. Si les cellules vivantes du tubercule emprisonnent suffisamment les bacilles, la généralisation tuberculeuse ne se produit pas; mais pendant le stade de résorption et d'organisation du centre nécrosé, la néo-vascularisation de ce centre paraît s'accompagner de la pénétration dans les capillaires de bacilles encore vivants et virulents, qui, entraînés par le sang, vont former des tubercules nouveaux dans d'autres organes.

Le bacille tuberculeux occupe certainement une place à part parmi les microbes pathogènes : il sécrète très peu de poison à action générale, car des lapins et surtout des bœufs, porteurs de très nombreux tubercules très bacillifères, peuvent jouir d'un état général excellent et être très gras. L'action locale des produits de sécrétions du bacille est également minime et lente : la nécrose du centre du tubercule progresse peu, s'arrête souvent et peut rétrograder, alors même que les bacilles sont vivants, qu'il n'existe pas d'immunité générale notable, mais davantage une certaine immunité histologique, locale etarituberculeuse. Enfin des cellules qui ont pha-

gocyté des bacilles peuvent continuer à vivre, alors même que les bacilles se multiplient en leur protoplasme. En un mot, le bacille tuberculeux est surtout un parasite intra- ou extracellulaire, qui est très réfractaire à l'action toxique des humeurs intra- ou extracellulaires de l'organisme, mais qui ne tue guère par empoisonnement.

Les conclusions qui précèdent ne doivent être généralisées et surtout appliquées à l'homme qu'avec une extrême prudence et sous réserve d'un contrôle direct. Pendant vingt ans, les données résultant d'inoculations tuberculeuses chez les animaux de laboratoire ont été étendues comme telles à la tuberculose humaine et aussi bovine; comme le cobaye servait de sujet d'expérience dans la majorité des cas et que cet animal présente une sensibilité spéciale vis-à-vis de tous les bacilles acido-résistants, on peut affirmer que l'expérimentation sur le cobaye a introduit en pathologie humaine, sur la virulence, le mode d'infection et d'évolution tuberculeuse, tant d'opinions erronées qu'il faudra au moins vingt ans pour les extirper et établir dans le corps médical une doctrine saine.

Ces réserves faites, je ne puis pourtant m'empêcher d'avouer que diverses manifestations tuberculeuses chez l'homme me deviennent beaucoup plus compréhensibles à la lumière de mes expériences chez le lapin et en partie chez le bœuf. Ainsi, la prédilection de la tuberculose pour le sommet du poumon résulterait de ce que les tubercules disparaissent, voire même ne se développent guère dans les autres parties du parenchyme pulmonaire. La tuberculose pulmonaire en s'éliminant par la superficie du poumon pourrait occasionner la pleurésie tuberculeuse, comme d'autre part les bacilles résorbés par les capillaires sanguins dans un tubercule pulmonaire en régression pourraient aller dans un organe de la grande circulation déterminer une tuberculose périphérique (des os, des séreuses, peut-être même de la peau, etc.). Par contre, la résorption de bacilles par les voies lymphatiques propage, après passage à travers le cœur, la tuberculose à de nouvelles parties du poumon.

Le bacille tuberculeux pénètre dans le corps presque toujours par les muqueuses. Dans différents cas d'autopsie chez le bœuf, nous avons rencontré des tubercules intestinaux à tous les stades de résorption, tendant à s'éliminer en même temps, comme tout corps étranger, soit à l'intérieur de l'intestin à travers la muqueuse intestinale, soit dans la cavité péritonéale à travers la séreuse péritonéale : dans ce dernier cas, il peut se produire une tuberculose péritonéale localisée ou généralisée. De même, la tuberculose des ganglions mésentériques, consécutive à l'infection intestinale, peut être sur le point de disparaître alors qu'entretemps est

apparue la tuberculose du parenchyme pulmonaire, sans doute par résorption des bacilles dans les tubercules abdominaux.

D'autres fois, l'infection tuberculeuse chez le bœuf paraît s'être faite manifestement par la muqueuse respiratoire supérieure; les ganglions rétropharyngiens, puis les médiastinaux et bronchiques sont fortement atteints. A la tuberculose de ces ganglions qui progresse ou rétrograde, succède habituellement la tuberculose pulmonaire, les bacilles y étant amenés avec le sang de l'artère pulmonaire. En un mot, l'infection du parenchyme pulmonaire se ferait presque toujours par des bacilles y apportés avec le sang veineux; d'après tout ce que j'ai vu et lu jusqu'ici, les bacilles suspendus dans l'air et inhalés infectent peut-être assez souvent la muqueuse des premières voies, mais très rarement, sinon jamais, directement le parenchyme pulmonaire.

Seulement ces modes d'infection fussent-ils absolument établis chez le bœuf, encore ne faudrait-il pas les admettre sans réserve pour l'homme. Actuellement, il est dûment démontré que le bacille tuberculeux humain inoculé sous la peau du bœuf peut donner la tuberculose, et nous devons admettre provisoirement que le bacille bovin inoculé de même à l'homme en ferait au moins autant. Mais la question de fait à résoudre est celle de savoir par quels bacilles l'homme s'infecte en se nourissant ou en respirant, et éventuellement dans quelle proportion? Cette question ne tardera point, espérons-le, à recevoir une solution suffisamment complète pour pouvoir instituer une prophylaxie appropriée. Ce qui s'impose à toute évidence dès maintenant, c'est de rendre immédiatement inoffensifs les bacilles éliminés par l'homme, comme aussi de faire disparaître à tout prix la tuberculose ouverte chez le bœuf, en particulier la tuberculose mammaire; la tuberculose fermée est sans danger, comme le démontre le fait que la tuberculose n'est pas endémique parmi les animaux chez lesquels elle reste fermée jusqu'à la mort, comme c'est le cas, entre autres, pour le cobaye.

EXPLICATION DES FIGURES.

FIG. I. — Lapin 28 : poumon dont surface et bords avec nombreuses cicatrices. — Le 3 mars 1902, injection intraveineuse aux lapins 17 à 31 (2e série). Les lapins 17 et 19 meurent les 6 et 8 mars après avoir présenté une très forte diarrhée. Les lapins 20 et 26 meurent le 20 mars; congestion diffuse des poumons avec piqueté douteux. Le lapin 25 meurt le 27 mars; poumons farcis de tubercules gris. Le lapin 24 meurt le 1er avril; tuberculose miliaire grisâtre très dense dans les deux poumons. Le lapin 31 meurt le 9 avril; tubercules gris généralisés dans les deux poumons, avec quelques très petits abcès. Le lapin 23 meurt le 7 juin; la tuberculose



pulmonaire paraît manifestement en régression par rapport aux précédents. Chez le lapin 30, on observe, pour la première fois, un iritis tuberculeux gauche le 10 juillet; il meurt le 4 octobre; poumons absolument farcis d'abcès et de cicatrices, emphysème considérable en certains endroits. Le lapin 29 présente des phénomènes paralytiques depuis septembre; il apparaît également un iritis tuberculeux double; mort le 12 octobre; poumons presque complètement abcédés, également tuberculose abdominale. Le lapin 18 meurt le 21 octobre, il présentait, outre la tuberculose pulmonaire, une tuberculose des iris et des reins, avec foie altéré. Le lapin 28 succombe le 23 décembre; les poumons sont parsemés de cicatrices linéaires et de taches, voyez figure 1; le long de la colonne vertébrale, à gauche, dans la gouttière, un abcès long de 1 ½ à 2 centimètres. Le lapin 22 meurt le 19 janvier 1903; nombreux abcès pulmonaires. Le lapin 21 vit encore en ce moment.

FIG. 2. — Lapin 390 : *a)* abcès tuberculeux sessile, mais bien délimité du parenchyme pulmonaire subjacent. — Le 3 février 1902, injection intraveineuse aux lapins 389—392. Le lapin 389 meurt le 1er avril; nombreux petits abcès dans les deux poumons. Le lapin 390 meurt le 28 novembre; poumons, voyez figure 2; seulement trois petits abcès à la surface des poumons, qui sont normaux pour le reste. Le lapin 392 meurt le 22 décembre; poumons avec nombreuses cicatrices, mais pas d'abcès. Le lapin 391 meurt le 28 mars 1903; poumons avec diverses cicatrices, spécialement au sommet.

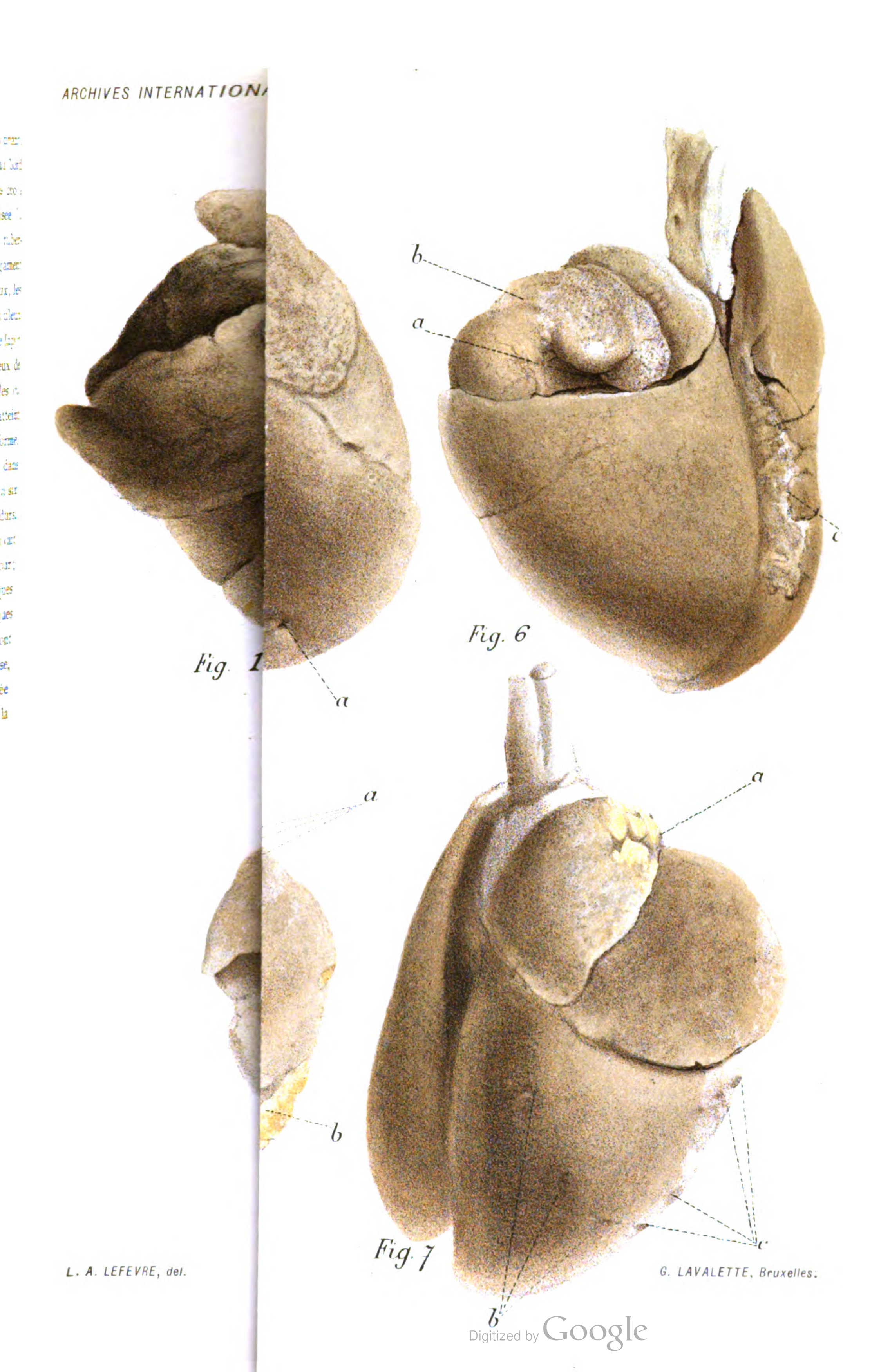
FIG. 3. — Lapin 311 : *a)* une cicatrice conjonctive sur le bord supérieur du poumon droit; *b)* sommet antérieur du poumon gauche, échancré, et restes de plusieurs abcès tuberculeux en régression. — Le 18 mai 1901, injection intraveineuse aux lapins 309 à 311. Le lapin 310 meurt le 15 septembre; épanchement pleural, pas de tuberculose pulmonaire manifeste. Le lapin 311 est tué le 2 août 1902; poumons, voyez figure 3. Le lapin 309 est tué le 16 janvier 1903; abcès fluctuant à la patte antérieure; foie légèrement jaunâtre; poumons très altérés.

FIG. 4. — Lapin 51 : *a)* abcès sclérosés à différents stades de la régression, au sommet; *b)* abcès sclérosé allongé sur le bord antérieur du poumon. Le poumon gauche présente des lésions tuberculeuses en tout semblables. — Le 28 mars 1902, injection intraveineuse aux lapins 47 à 56 (2e série). Les lapins 47, 49, 50 et 54 meurent du 11 au 23 avril; poumons avec altérations suspectes. Le lapin 48 meurt le 14 mai; tubercules gris diffus dans les deux poumons. Les lapins 55, 56 et 53 meurent respectivement le 13 juin, les 2 et 10 juillet; tubercules gris, en partie abcédés, dans les deux poumons. Le lapin 51 meurt le 29 octobre; poumons, voyez figure 4. Le lapin 52, parti du poids de 2,300 gr. le 28 mars 1902, pesait de 3,500 à 3,800 gr. depuis novembre 1902 jusque mars 1903, puis se cachectise de plus en plus et meurt le 11 juin 1903 avec un poids de 1,973 gr., après avoir présenté durant des semaines des phénomènes parétiques et une déviation à gauche de la tête. Poumons avec cicatrices et résidus d'abcès sur les bords.

FIG. 5. — Lapin 260 : *a)* cicatrice linéaire bifurquée du bord supérieur gauche.

FIG. 6. — Lapin 263 : *a)* rétraction cicatricielle profonde avec emphysème environnant; *b)* bord très emphysémateux; *c)* plaque cicatricelle irrégulière, bosselée au bord supérieur gauche. — Le 25 avril 1901, injection intrapéritonéale aux lapins 260 à 265. Le lapin 265 meurt le 23 mai; tuberculose miliaire grise généralisée du péritoine; quelques petits abcès dans le foie. Le lapin 264 meurt le 15 juin; tubercules dans l'épiploon, quelques-uns sur rate; foie apparemment normal; ligament suspenseur avec nombreux tubercules, quelques-uns dans le centre tendineux; les poumons paraissent normaux. Le lapin 261 meurt le 7 décembre; foyers tuberculeux de 2 à 4 millimètres, surtout dans le poumon droit; moins dans le gauche. Le lapin 262 meurt le 31 décembre; péritonite purulente due à un abcès volumineux de l'utérus gauche qui s'est ouvert dans le péritoine; poumons sans tubercules ou abcès. Le lapin 260, qui pesait 1,411 gr. le 25 avril 1901 et avait peu à peu atteint le poids de 5,000 grammes le 6 décembre 1902, est tué ce jour par le chloroforme. A l'autopsie, on ne trouve dans l'abdomen en fait de tuberculose que dans l'épiploon un abcès lenticulaire gros comme une fève, puis, disséminés, cinq à six petits nodules d'un blanc jaunâtre de 1/2 à 2 millimètres, à contours irréguliers, durs. Poumons, voyez figure 5. Le lapin 263, pesant 1.540 gr. le 25 avril 1901 et qui avait peu à peu atteint le poids de 3,900 gr. le 9 décembre, est tué par saignée ce jour; du côté de l'abdomon, dans l'épiploon et le ligament gastrohépatique, quelques petits abcès comme le lapin 260. Poumons, voyez figure 6. Les abcès épiploïques des lapins 260 et 263 sont à différents stades de régression; les plus petits sont sclérosés et calcaires; les plus gros sont constitués par une capsule peu fibreuse, mais richement vascularisée, avec couche cellulaire subjacente, qui est nécrosée vers le centre; des bacilles nombreux, bien conformés, se trouvent encore dans la partie nécrosée ainsi que dans les cellules immédiatement environnantes.

FIG. 7. — Lapin 413 : *a)* cicatrice linéaire sinueuse du sommet droit, entourée d'une zone emphysémateuse et scléreuse; *b)* taches cicatricielles; *c)* abcès tuberculeux sur le bord, différents stades de régression. — Le 3 mars 1902, injection intraveineuse aux lapins 413 à 417. Le lapin 415 meurt le 17 mars; congestion diffuse des poumons. Le lapin 417 meurt le 12 avril; poumons avec tuberculose grise généralisée; en quelques endroits, petit point blanc central. Le lapin 416 meurt le 16 juillet; poumon droit complètement adhérent à la plèvre costale et rempli d'abcès; poumon gauche avec quelques petits abcès. Le lapin 414 meurt le 1er décembre; quelques petits abcès seulement dans les poumons. Le lapin 413 est tué le 4 février 1903 parce que le testicule hypertrophié s'est gangrené; à l'autopsie, un abcès très volumineux multilobé de l'appareil génital s'étendait presque devant la vessie, poumons, voyez figure 7.


b
a
c
Fig. 6
Fig. 1
a
a
b
a
Fig. 7
c
b
L. A. LEFEVRE, del.
G. LAVALETTE, Bruxelles.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität Prag.

Wirkungen einiger Papaverinderivate

VON

JULIUS POHL.

(hierzu eine Kurve.)

Das unendliche Arbeitsthema der Abhängigkeit physiologischer Wirkung von der Konstitution wird zu umso verlässlicheren Schlüssen führen, je grösser die Zahl der diesbezüglich untersuchten Gruppen ist. Vom Gesichtspunkt der Notwendigkeit einer Vergrösserung und Sammlung des Tatsachenmaterials veröffentliche ich nachfolgende Erfahrungen.

Der Liebenswürdigkeit Prof. G. Goldschmiedt's verdanke ich eine Reihe von in seinem Laboratorium dargestellten Derivaten des Papaverins, die einer systematischen Untersuchung unterworfen wurden.

Voerst seien des Vergleichs wegen die Hauptwirkungen des Papaverins

$$\begin{array}{l} C_6H_3(OCH_3)_2 \\ | \\ CH_2 \qquad\qquad = (C_{20}H_{21}NO_4) \\ | \\ C_9H_4N(OCH_3)_2 \end{array}$$

selbst kurz angeführt.

Bei *Fröschen* löst es nach 1 Zentigramm allmählich eintretende zentrale motorische Lähmung nebst Absinken der Herzenergie aus; auf den quergestreiften Muskel appliziert lähmt es ihn direkt. Als Beleg hiefür :

Versuch 1.

Kl. Esculenta. Subkutan über dem rechten Oberschenkel,

9 h. 25'. 0,02 gr. Papaverin. hydrochlor.

9 h. 40'. Beim Berühren vergebliche Gehversuche mit dem linken Bein; das rechte bleibt dauernd gestreckt.

9 h. 45'. Links direkte E.E. der Oberschenkelmuskeln bei R. A. = 30 cm. deutlich; Rechts direkte E. E. bei R. A = 15 cm. ganz schwach;

10 h. 15'. Rechts direkte E. E. bei R. A. = 15 cm. ohne Erfolg.

Das blossgelegte Herz schlägt nicht, ist schlaff; auf Berührung Kontraktion; Nerv. Ischiad. rechts und links normal erregbar.

Auch am kuraresierten Tier besteht dieselbe *lokale* direkte muskellähmende Wirkung.

Die Hauptwirkungen des Papaverins am *Kaninchen* hat bereits v. SCHROEDER (1) beschrieben; ergänzend führe ich nur an, dass dieses Alkaloid wohl giftiger ist als dessen Angaben entspricht; oft schon 0,1 und bestimmt 0,2 gr. pro Kilo lösen Hypnose und Katalepsie, sowie an Pikrotoxinwirkung gemahnende Krämpfe aus. Nicht unwichtig ist ferner, dass sich das Papaverin quoad Temperaturherabsetzung genau so verhält wie andere pikrotoxinähnlich wirkende Papaveraceen- Alkaloide (Laudanin, Thebain, etc.).

Versuch 2.

Kaninchen, 1400 gr.

11 h. 17'. Rektumtemperatur 39,4°C. Dann subkutan 0,1 gr. Papaver. hydrochlor.

11 h. 40'	38,6°C.
11 h. 50'	38,1°C.
12 h.	38,0°C.
1 h.	38,7°C.
4 h.	39,9°C.

Versuch 3.

Kaninchen, 650 gr.

2 Normalmessungen ergeben je 39,2°C. Subkutan 10 h. 0,16 gr. Papav. hydrochl.

10 h. 25'. Tiefe Hypnose; Rektumtemperatur = 36,3°.

11 h.	Tiefe Narkose;	»	32,5°.
12 h.		»	28,0°.
12 h. 30'		»	27,2° (!) Laufbewegungen, Tetanus.
4 h.	Tier erholt sich.	»	33,7°.

Am anderen Tage normal.

Des später Folgenden wegen sei hervorgehoben, dass Papaverin selbst nach grossen und wiederholten Dosen *niemals* nierenreizend wirkt.

(1) Archiv für exper. Path. u. Pharm. Bd. 17.

Papaverinol(1) $C_6H_3(OCH_3)_2$

$$\begin{array}{l} C_6H_3(OCH_3)_2 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ C_9H_4N.(OCH_3)_2 \end{array}$$

dieser Körper entsteht aus Papaverin durch Uebergang der CH_2-Gruppe, die den Isochinolinkern mit dem Benzolkern kuppelt, in die Alkoholgruppe CH.OH.

In allen Details und bei allen in Verwendung gezogenen Tierarten deckt sich das Vergiftungsbild nach Papaverinol mit dem des Papaverins.

Im *Papaveraldin* (2)

$$\begin{array}{l} C_6H_3(OCH_3)_2 \\ | \\ CO \\ | \\ C_9H_4N.(OCH_3)_2 \end{array}$$

ist die CH_2-gruppe zur Ketongruppe oxydiert; leider zeigt es selbst in seinen Salzen so ungünstige Lösungsverhältnisse, dass es zu physiologischen Versuchen nicht benützt werden kann.

Das im Isochinolinkern hydrierte Papaverin, das Tetra-hydropapaverin (3)

$$\begin{array}{l} C_6H_3(OCH_3)_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ C_9H_8N.(OCH_3)_2 \end{array}$$

lässt, wie schon 1886 durch von Jaksch erhoben wurde, in Mengen, die beim Papaverin sicher wirksam sind, *jeglichen* Effekt auf Nervensystem und Temperatur vermissen; hingegen beobachtete der genannte Autor Auftreten einer parenchymatösen Nephritis, was ich voll bestätigen kann. (Nach 0,09 gr., subkutan gereicht, durch 3 Tage andauernde starke Albuminurie bei einem 1350 gr schweren Kaninchen.)

Diese auffällige *Nierenwirkung* bei einem Alkaloid wird nun bemerkenswerter Weise zum *Hauptsymptom* bei einer Reihe von *quaternären Papaverinderivaten,* die als tertiäre Verbindungen keine Beziehungen zur Niere zeigten. So riefen, subkutan gegeben, 0,1 gr. *Chlormethylat des Papaverins*, 0,2 gr. *Chlormethylat des Papaveraldins*, 0,1 gr. *Chloraethylat des Papaverinols* kräftige Eiweissausscheidung, schliesslich Urämie, Tod durch

(1) Stuchlik : Sitzungsberichte der Wiener Akademie d. Wissenschaften, Bd, 99, 1900. Hier auch kurze quantitative Angaben über die von mir benützten Dosen und sonstige Einzelheiten.

(2) G. Goldschmiedt : *Untersuchungen über Papaverin*. IV Abhandl., 1886.

(3) In derselben Abhandl., p. 15.

Nierenausschaltung hervor. Bei der Sektion fand sich an den intumeszierten Nieren Stichelung, gelbliche Verfärbung des Parenchyms, punktförmige Hämorrhagien.

Am *Frosch* rufen die obigen quaternären Basen Erscheinungen wie Papaverin selbst — aber niemals eine kurareartige Wirkung und bei direkter Applikation auf den Muskel *nie* eine Abschwächung seiner Erregbarkeit hervor.

Weit bemerkenswerter als vorstehende schablonenhafte Vergiftungssymptome ist aber ein Befund, den wieder übereinstimmend *alle* untersuchten quaternären Papaverinderivate bei intravenöser Injektion zeigen und den ich deshalb, weil er allgemeines toxikologisches Interesse verdient, zum Gegenstand zahlreicher Versuche gemacht habe.

Zentigramme aller angeführten quaternären Papaverinbasen, intravenös gereicht, bedingen sofortige Atemverlangsamung, ja Atemstillstand. Verzeichnet man die Atemvolumina graphisch, so sieht man nach kurz dauernder Abflachung der Atmung *Stillstand* des Thorax in *Exspirationsstellung* eintreten. Natürlich ist ein derartiger Stillstand alsbald von Erstickungsphänomenen gefolgt und unter Vaguspulsen, Drucksenkung, Krämpfen gehen die Tiere rasch zu Grunde. War die Dosis klein gegriffen, so ist die absolute Atempause nur kurz, die Atemzüge setzen zuerst flach, dann tiefer ein, und binnen wenigen Minuten herrschen wieder normale Druck- und Zirkulationsverhältnisse.

Durch das Symptom des *exspiratorischen Atemstillstandes* gliedern sich die quaternären Papaverinbasen an die Befunde TAPPEINER's(1) und JODLBAUER's(2) bezüglich des *Chlormethylats*, des *Isoxazols*, *Pyrazols* und des *Tetramethylammoniumchlorids* an. Die experimentelle Analyse (Verhalten bei peripherem Aufträufeln der Substanz. Vorheriges Kokainisieren der Nasenschleimhaut macht das Phänomen unmöglich; die antagonistisch wirksame Dosis Kokain ist bei peripherer Applikation gleich der bei intravenöser etc.) führte die genannten Autoren zur Ansicht, die Respirationswirkung der quaternären Basen werde wie beim KRATSCHMER-HERING'schen Reflex durch *periphere* Erregung der Trigeminusendigungen in der Nase herbeigeführt.

Ist nun die Wirkung der Papaverinmethylate in gleicher Weise zu erklären? Hier mussten selbständige Versuchsreihen einsetzen

Der erste Versuchstypus war folgender: vorerst ausreichend kräftige

(1) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 37, 1896.

(2) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. VII, 1900.



Kokainisierung, hinterher Darreichung der Methylate; war der Angriffspunkt der letzteren peripher, so musste ihre Giftwirkung abgeschwächt oder aufgehoben werden. Hier nur ein Auszug aus dem Protokoll.

Versuch 4.

Kaninchen, 1780 gr.

Tracheotomie, Atemvolumverzeichnung. Kymographionversuch. (Hierzu die Kurve.)

ZEIT	PULS in 5 Sek.	1/2 DRUCK in mm. Hg	RESPIRATIONS- ZAHL innerhalb 5 Sek.	RESPIRATIONS- VOLUM in mm.	BEMERKUNG
10 h. 5′	26	51	13	15	
10 h. 6′					0,008 gr. Kokain-hydroclor. intravenös innerhalb 23 Sek.
10 h. 6′ 28″	12	45	22	13	
10 h. 6′ 48-58″					0,018 gr. Papaveraldin-chlormethylat.
10 h. 7′ 7″	16	43			Respirationsstillstand.
10 h. 9′	2	14			
10 h. 12′					Tot.

Der Versuch lehrt, dass Kokainisierung keine Verlaufsänderung bedingt, dass nicht das Kokain die Basenwirkung aufhebt, vielmehr umgekehrt die deutlich *erregende Respirationswirkung des Kokains* durch das *Methylat aufgehoben wird*. Versuche mit Einträuflung von Kokain in die Nase und darauffolgender Methylatinjektion verliefen dem obigen Versuch analog.

Nachdem mir Bestimmung des Angriffspunktes eines Giftes allein auf Grund antagonistischer Versuche nicht verlässlich genug erschien, stellte ich das entscheidende Experiment an, das auch von KRATSCHMER (1) zur Bestimmung der Wirkungsart reizender Gase ausgeführt worden ist: die *Durchneidung beider Rami ophtalmici* des Nervus trigeminus in der Schädelhöhle.

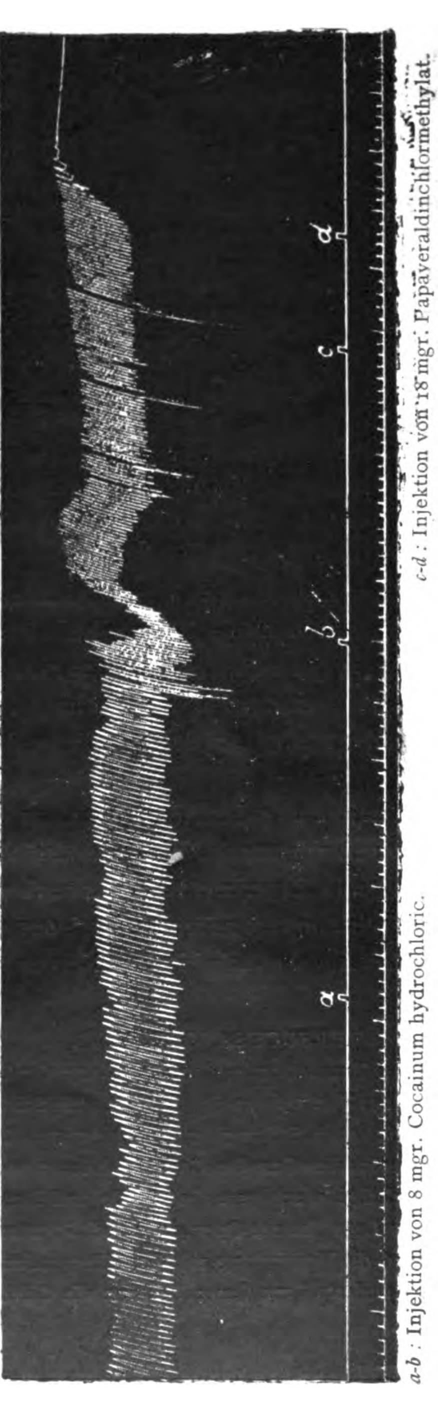
VERSUCHSANORDNUNG.

Nach Ausführung der Tracheotomie, der Herstellung der Karotisverbindung mit dem Kymographion wird das Tier auf den Bauch gelegt, die Schädelkapsel abgetragen, das Vorderhirn ausgelöffelt; nach Stillung der Blutung mittels Tamponade werden die Nervenäste des Trigeminus vor dem Ganglion Gasseri von innen nach aussen durchtrennt. Man tamponiert die Schadelhöhle, schliesst die Wunde und lässt das Kaninchen, *ohne mit ihm zu rühren*, in dieser Lage. Ist der Operationsshock überstanden, wird die Respiration wieder flott, so wird die Verbindung mit dem Respirationsschreiber hergestellt und durch die vorher präparierte Vena femoralis kann die Giftinjektion vorgenommen werden.

(1) *Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Atmung und Kreislauf* Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. W., Bd. 62, 1870.



Respirations-curve von Versuch 4.



a-b : Injektion von 8 mgr. Cocainum hydrochloric.

c-d : Injektion von 18 mgr. Papaveraldinchlorformethylat.

An derartig operierten Tieren verläuft nun die Methylatwirkung genau wie am normalen Tier. Bei kleinen Dosen Abflachung der Atmung, schwindende Atempausen, bei grösseren oder wiederholt kleineren dauernder Respirationsstillstand.

Der Schluss hieraus ist zwingend : Die expiratorischen Stillstände sind *zentral ausgelöst.*

Diese Erfahrung bestimmte mich einen homologen Versuch mit Tetramethylammonium zu machen.

Nachdem ich mich durch einen Vorversuch überzeugt hatte, dass die Respirationsphänomene nach dieser Substanz ganz genau so, wie sie von JODLBAUER beschrieben werden, ablaufen, injizierte ich die als wirksam befundenen Dosen nach doppelseitiger Trigeminusdurchschneidung. Der Verlauf der Vergiftung quoad Respiration blieb *unverändert* und somit muss auch hier *zentrale* Lähmung des Respirationszentrums, *nicht periphere* Erregung Ursache der Atemstörung sein. Ich hebe noch hervor, dass ich mich natürlich in jedem Versuch hinterher durch anatomische Untersuchung des Präparates von der tadellosen Durchschneidung beider Nervi überzeugt habe.

Atropinisierung und Chloralisierung hebt die Respirationswirkung der Methylate nicht auf.

Es hat TAPPEINER(1) (l c., p. 349) auch noch Chinolinchlormethylat untersucht und nur als gering wirksam befunden. Ich habe obigen Versuchen noch — wegen der Beziehung zum Papaverinkern — das Isochinolinchlormethylat und -chloräthylat angereiht. In Uebereinstimmung mit TAPPEINER sah ich — bei vorsichtig langsamer intravenöser Injektion — nur nach relativ grossen Dosen (0,1, 0,15 gr) Respirationsschädigung eintreten. Ein gleiches gilt von *Methylatropinbromat*(1) : Kleine Dosen sind bei intravenöser Injektion unschädlich, erst 0,006 gr. (bei einem 2 Kilo Kaninchen) alterierten die Atmung, und dies nur vorübergehend Auch *Apomorphinbrommethylat*(2) (1/2 %-ige Lösung) wirkt erst in Zentigrammen und nach schneller Injektion.

Lässt man die Versuchstiere künstlich respirieren, so ist keine Spur einer Respirationswirkung bei irgend einer der von mir benützten quartenären Basen sichtbar.

Vorstehende Versuche gestatten auf die Frage — chemische Konstitution und physiologische Wirkung — einschlägige Schlüsse :

(1) Präparat der Fabrik MERCK (Darmstadt).
(2) » » » J. D. RIEDEL (Berlin).



1) Die Annahme, dass quaternäre Basen gesetzmässig kurareartig wirken, lässt sich in dieser Allgemeinheit nicht aufrecht halten; den quaternären Papaverinderivaten fehlt jegliche Wirkung auf die Nervenendplatten bei von mir benützten Dosen. Dasselbe ist vom Nikotinmethylat(1) bekannt.

2) Mit der Umwandlung in quaternäre Basen wird den Papaverinderivaten die allgemeine, zentrale Nervenwirkung geraubt, statt dessen tritt eine dem Papaverinkern als solchem direkt nicht zukommende, aber in ihm latent steckende Nierenwirkung in den Vordergrund

3) Hydrierung des Moleküls, die in vielen anderen Fällen [EHRLICH (2)] Giftigkeits-*steigernd* wirkt, *schwächt* hier die Nervenwirkung bis zum Schwinden. (Fall vom Tetrahydropapaverin im Vergleich zum Papaverin).

4) Die meisten — viele, aber durchaus nicht alle — quaternären Basen sind bei intravenöser Injektion Respirationsgifte mit *zentralem* Angriffspunkt.

Ich schliese diesen Bericht mit Wiederholung eines vor Jahren von mir aufgestellten Satzes(3): Aussprüche über gesetzmässige Abhängigkeit der physiologischen Wirkung von der Konstitution erheischen grösste Vorsicht, ja sie verlieren durch stets vorhandene Ausnahmen an praktischer Verwendbarkeit; eine Sicherheit zur aprioristischen Angabe einer Substanzwirkung haben wir noch lange nicht erreicht: hier entscheidet allein der Tierversuch.

Prag, Oktober 1904.



(1) KUNKEL: Toxikologie, p. 520. Fussnote.

(2) EHRLICH: Festschrift f. Leyden, I, 647, 1902.

(3) DRASCHE: *Bibliothek der medizin. Wissenschaften.* Eingangsartikel d. Bandes Pharmakologie.

Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. Ronsse et H. Van Wilder, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — Giuseppe Astolfoni, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; Ia comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. Hédon et C. Fleig, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — Giuseppe Astolfoni, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; IIa comunicazione (4 tav.), p. 381. — Tokuye Kimura, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — Paul Harrass, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — Paul Masoin, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — Walther Hausmann, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1904. Vol. XII. — A. J. Minne, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — Georg Joannovics, Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammonium, p. 35. — Hermann Eppenstein, Ueber dieangeblich regionäre Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47. — Hugo Becker, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — Martin Kochmann, Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99. — Carl Pototzky, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131. — Joseph Noé, Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153. — Erich Harnack, Die Vergiftung durch salpetrig saure Alkalien und ihr Verhältniss zur Ammoniakvergiftung, p. 185. — H. De Waele et E. Sugg, Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205. — Daniel Helman, Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst bemerkungen über Wirkung und physiologisch chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p 271.— Edmond Lesné et Ch. Richet, fils, Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327. — C. Binz, Zum chemischen Nachweiss des Digitalins, p. 337. — Paul Zepf, Beiträge zur Kenntniss der Ipecacuanha, p. 345. — Ch. Honoré, Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomasie, p. 383. — L. Brieger und M. Krause, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399.— Béla v. Fenyvessy, Zur Glukuronsäure-Frage, p. 407.— Friedrich Bahrmann, Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner, (2 Fig.), p. 421. — Reid Hunt, Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447. — Reid Hunt, Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

1904, Vol. XIII (fasc. I à IV). — Wilhelm Sternberg, Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés, p. 1. — F. A. Fodera, Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, p. 25. — E. Impens, Sur le sort de l'alcool trichlorisopropylique dans l'organisme, p. 39. — V. Neujean, Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline (8 graphiques), p. 45. — Ant. Hougardy, Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline, p. 91. — E. Hédon et C. Fleig, Chloralose et inhibition (7 fig.), p. 109.— Henri Kucharzewski, Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval, p. 117. — F. A. Fodera e G. Mei Gentilucci, Funzione antidotica dell'Ossigeno, p. 143. — Zoltan de Vamossy, Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons, p. 155. — H. Kionka, Die Wirkung des Baldrians, p. 215. — J. Lesage, Recherches expérimentales sur l'adrénaline (9 figures), p. 245. — Vaclav Plavec, Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins, p. 275. — H. De Waele et G. Sugg, Etude sur la Variole et la Vaccine, p. 295. — L. De Busscher, Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 309.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XIII, fasc. V & VI.

Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

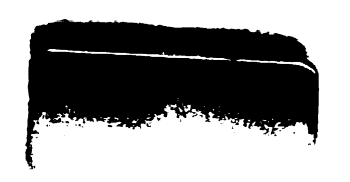
On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de la Citadelle, 81.



IMPRIMERIE G. EYLENBOSCH, VIEUX BOURG, GAND.

St.





St,







